FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

THESE

Apresentada á Faculdade de Medicina da Bahia em 31 de Outubro de 1910

POR

Augusto Vicente Vianna Junior

Interno da 1ª Cadeira de Clinica Medica duraute os annos de 1908 a 1910

NATURAL DESTE ESTADO

AFIM DE OBTER O GRÁO

DE

DOUTOR EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO

(CADEIRA DE CLINICA MEDICA)

Syndromo Leucocytario. Resistencia dos polymorphonucleares na ankylostomose

PROPOSIÇÕES

Tres sobre cada uma das Cadeiras do curso das Sciencias Medicas e Cirurgicas

BAHIA

OFFICINAS DOS DOIS MUNDOS

35 — Rua Conselheiro Saraiva — 35

1910

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

DIRECTOR — Dr. AUGUSTO CEZAR VIANNA

VICE-DIRECTOR — Dr. MANOEL JOSÉ DE ARAUJO

LENTES CATHEDRATICOS

OS DRS.:	MATERIAS QUE LECCIONAM
1.ª SECÇÃO	
José Carneiro de Campos	Anatomia descriptiva
Carlos Freitas	Anatomia medico-cirurgica
2.ª SECÇÃO	
Antonio Pacifico Pereira	Histologia
Augusto Cezar Vianna	Bacteriologia
Guilherme Pereira Rebello	Anatomia e physiologia pathologicas
3.ª SECÇÃO	
Manoel José de Araujo	Physiologia
José Eduardo Freire de Carvalho	Therapeutica
4.ª SECÇÃO	
Josino Correia Cotias	Medicina legal e toxicologia
Luiz Anselmo da Fonseca	Hygiene
5.ª SECÇÃO	
Antonino B. dos Anjos	Pathologia cirurgica
Fortunato Augusto da Silva	Operações e apparelhos
Antonio Pacheco Mendes	Clinica cirurgica, 1.ª cadeira
Braz Hermenegildo do Amaral	Clinica cirurgica, 2.ª cadeira
6.ª SECÇÃO	
Aurelio Rodrigues Vianna	Pathologia medica
João Americo Garcez Fróes	Clinica propedeutica
Anisio Circundes de Carvalho	Clinica medica, 1.ª cadeira
Francisco Braulio Pereira	Clinica medica, 2.ª cadeira
7.ª SECÇÃO	
José Rodrigues da Costa Dorea	Historia natural medica
Antonio Victorio de Araujo Falcão	Materia medica, pharmacologia e arte de formular
José Olympio de Azevedo	Chimica medica
8.ª SECÇÃO	
Deocleciano Ramos	Obstetricia
Climerio Cardoso de Oliveira	Clinica obstetrica e gynecologica
9.ª SECÇÃO	
Frederico de Castro Rebello	Clinica pediatrica
10.ª SECÇÃO	
Francisco dos Santos Pereira	Clinica ophtalmologica
11.ª SECÇÃO	
Alexandre E. de Castro Cerqueira	Clinica dermatologica e syphiligraphica
12.ª SECÇÃO	
Luiz Pinto de Carvalho	Clinica psychiatrica e de molestias nervosas
João Evangelista de Castro Cerqueira	Em disponibilidade
Sebastião Cardoso	Em disponibilidade

LENTES SUBSTITUTOS

OS DRS.:		OS DRS.:	
José Affonso de Carvalho	1.ª Secção	Pedro da Luz Carrascosa	7.ª Secção
Gonçalo Moniz S. de Aragão	2.ª »	José Julio de Calasans	7.ª Secção
Julio Sergio Palma	2.ª »	José Adeodato de Souza	8.ª »
Pedro Luiz Celestino	3.ª »	Alfredo F. de Magalhães	9.ª »
Oscar Freire de Carvalho	4.ª »	Clodoaldo de Andrade	10.ª »
Caio O. Rodrigues Moura	5.ª »	Albino A. da Silva Leitão	11.ª »
Clementino R. Fraga	6.ª »	Mario C. da Silva Leal	12.ª »

SECRETARIO — Dr. MENANDRO DOS REIS MEIRELLES

SUB-SECRETARIO — Dr. MATHEUS VAZ DE OLIVEIRA

A Faculdade não approva nem reprova as opiniões exaradas nas theses pelos seus auctores.

Ce qui est écrit est écrit...
Je vaudrait que cela êut plus de valeur.

BYRON.

Quel si grand besoin avait-on de moi pour que je me crusse obligé de prendre sitôt la plume, et de mettre le public en confidence de mes idées inachevées et de mes connaissances iuformes?

NISARD.

...ce n'est pas didactiquement qu'il vous faudrait apprendre la médicine, car elle évolue si vite que l'important pour vous ce n'est pas le petit bagage que vous possédy au moment de votre thèse, c'est l'aptitude à l'accroitre.

R. LÉPINE.
(*Semaine Med.* — n.° 45.)

Por bem frisante antilogia, estas linhas que á guiza de prologo se leem á nossa these, a ella, de após a sua feitura, seguiram como um desfile forçado de um forçado dizer e bem de puro e pleno digamos: um malvado conluio de irresoluveis empeços, nem sempre por nós no emtanto isentos de desapuro ao em lhes procurar vencer, a par com estes que do nosso desvalor tão intimos promanam, confessa os assiduos motivos a que por inteiro nos não foi soffrido superar, neste benedictino buscar e rebuscar de esparsas notas e cruzada immemore com o lhes dar feição de these.

Ao todo desvalor que a exigua parcella da nossa contribuição aos brilhantes estudos do emerito professor Achard reflecte, demos quanto em nós houve de valor o nosso esforço.

E segue a nossa these — lampo fructo que em nada leva as lampas — sem esta sublime ambição de produzir verdades absolutamente definidas por meio de formas absolutamente bellas — como diria o genio incomparavel de Fradique — o eterno emmurado na formula egoistica do *bene vixit qui bene latuit.*

Sobre isso: transcenda embora aos moldes por demais acanhados deste dizer, confessamos ao illustrado professor Dr. Anisio Circundes de Carvalho toda a funda gratidão pelo muito que á formação do nosso espirito concorrera o internato na 1.ª Cadeira de Clinica Medica de que os reflexos esta these pallideja.

Paris, 12 juillet 1910.

Mon cher confrère:

Je n'ai publié sur la résistance et la vitalité des globules blancs que des notes qui ne sont guère plus étendues que ce que j'ai écrit dans la «Semaine Médicale».

Je n'ai pas fait de photographies microscopiques. Mais en générale nous arrivons assez facilement à rattacher aux types schématiques les globules blancs que nous trouvons sur nos preparations. Les résultats peuvent différer non plus suivant les observateurs, mais chacun adopte une manière de compter qui rend les résultats comparables pour le même observateur.

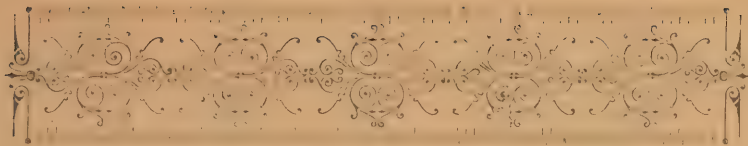
Le chiffre de 70 pour la résistance normale n'est qu'une approximation. Ce qui est intéressant c'est surtout de suivre chez un même malade les variations de la résistance.

Enfin pour ce qui est de la recherche de la vitalité pour le rouge neutre, il suffit de compter une centaine de leucocytes.

Veuillez agréer, Monsieur et cher confrère, l'expression de mes sentiments très distingués.

Ch. Achard

164 Faubourg S.t Honoré.

DISSERTAÇÃO

Vitalidade leucocytaria

As multifarias propriedades leucocytarias estaticas e dynamicas: *vitalidade plasmocrina erythrophila; actividade mecanica phagocytaria* sem que lhes influam as *opsoninas; denunciadoras da resistencia* e solidez anatomica da trama nucleo-protoplasmica, nas inaturaveis desharmonias dos liquidos hypotonicos; as correlatas propriedades humoraes *leuco-activante* e *leuco-conservadora*,—nomenclamos nós de *syndromo leucocytario*.

No seio do protoplasma das cellulas vivas e em particular dos leucocytos, existem vacuolos, coraveis pelo vermelho neutro, dentre os quaes Renaut distinguiu duas sortes, consoantes a modos differentes de actividade.

Encerram uns, no meio de um liquido albuminoso, um grão proteico, dito de segregação, de elaboração cellular, que nasce, como um producto secretado, da transformação da materia absorvida no meio vital que os banha

—são os leucocytos de actividade *rhagiocrina;* outros retêm, seja, cristalloides em dissolução, seja corpos estranhos solidificados que, uns e outros, penetraram por introsuscepção—são os de actividade *plasmocrina.*

As pesquizas de Renaut, confirmadas por Achard, estabeleceram que no sangue não existe constantemente a actividade rhagiocrina, sendo a segunda a que se encontra forçosamente.

Para reconhecer o estado de vida ou de morte dos leucocytos, nos liquidos organicos; a sua vitalidade não mais apreciada pela integridade estructural dos seus enredos morphologicos; a sua morte não mais pela desagregação e cytolyse mais ou menos avançadas, o que as technicas usuaes até então utilisavam, substituiram Ch. Achard e L. Ramond, aos antigos methodos, este processo de coloração vital pelo vermelho neutro.

Os leucocytos vivos apresentam vacuolos erythrophilos, indicativos do estado de absorpção cellular, não por uma simples imbibição diffusa e passiva, senão por uma presa verdadeiramente activa e localisada sob a forma de encravação; nos leucocytos mortos o vermelho neutro não deixa apparecer a coloração vacuolar, mas, pelo avesso, o nucleo, que no estado vivo se não cora, bem como o protoplasma quando morto, se tinge de um roseo pallido, visinho do pardo, flagrantemente diverso da côr rosea viva dos vacuolos, nos estados hygidos. Se a inexistencia de vacuolos erythrophilos pode não indicar a leuco-vitalidade, a coloração nuclear dos leucocytos é sempre signal de morte.

No sangue não devem existir cadaveres leucocytarios. A presença destes—sempre polymorphonucleares—

encontrados em individuos sãos ou doentes, é por Achard explicada como um defeito de technica, por isso que, no sangue, em geral, a lucta entre cellulas e germes não é mais viva nem mais intensa e quando apparecem aquelles, principalmente nos processos agudos, implica sempre decremento reaccional por parte dessas; sobre isto, o sangue mais que as serosidades facilmente se desembaraça das cellulas mortas e detrictos.

Artificialmente se consegue modificar a actividade de absorpção dos leucocytos, mergulhando-os em diversos meios. A agua salgada physiologica é pouco favoravel: em um caso de meningite tuberculosa, que nos cita Achard, nenhum leucocyto do sangue se corava pelo vermelho neutro; a addição de citrato de sodio excita essa actividade, que é ainda maior no liquido de Fleig, no serum sanguineo e nas serosidades.

Porém nem toda a serosidade pathologica se comporta de egual passo: o liquido ascitico augmenta a leucoactividade do sangue e o liquido de um pleuriz tuberculoso, após a primeira puncção, exaltava-a egualmente, enfraquecendo porém de seguida, como patenteia um caso que nos faz ver Achard. A estagnação dos leucocytos entre duas ligaduras de um segmento de veia parece facilitar a formação de vacuolos plasmocrinos, bem ainda a agitação moderada do sangue em tubos paraffinados.

A formação de vacuolos coraveis pelo vermelho neutro é um phenomeno que se produz somente ao sair do organismo, em seguida a permanencia dos leucocytos nos meios favorescentes, ou preexiste ella?

Para o sangue, como alhures tracejamos, observam-se

grandes differenças si se recolhem os leucocytos na agua salgada simples ou na agua salgada citratada.

Para as serosidades pathologicas estas differenças são minimas. Achard inclina-se á segunda das hypotheses—a de serem preformados os vacuolos no organismo.

In vitro ou *in vivo* uma vez formados esses vacuolos erythrophilos tem Achard procurado se não se libertam os leucocytos do seu conteúdo coravel, quando passam a um meio não muito apropriado, como a agua salgada pura. Lavando para isto os leucocytos, neste liquido, antes de os collocar na solução corante do *neutralroth*, tem elle observado que esta desplasmatisação prévia diminue o numero dos elementos aptos á coloração vacuolar plasmocrina, bem como são mortas muitas cellulas, reconheciveis pelo nucleo coravel. Assim pensa que esse decremento não é senão apparente, resultando que só os leucocytos, que são sobreviventes, fixam o vermelho nos seus vacuolos.

Para a technica da leuco-vitalidade assim procede este auctor: em um tubo de centrifugador deixam-se cair X gottas da solução de vermelho neutro ao millesimo, diluida na agua salgada physiologia e mais XV de agua salgada citratada a 6 $^0/_{00}$. Se é sangue que se examina, colloca-se uma gotta nesta mistura; se serosidade—recolhe-se-a diluindo em egual volume de agua salgada citratada, centrifuga-se e decanta, collocando-se em seguida I a IV gottas do coagulo cellular, em um tubo com a solução citratada do vermelho.

Para o liquido cephalo-rachidiano basta centrifugar, pondo-se após o coagulo no banho corante.

A uma estufa a 37° são levados os tubos, durante 20 minutos, para que a vida leucocytaria se mantenha nas condições eugenesicas, durante a coloração. Finalmente, em camara humida, é o liquido examinado para que se faça a percentagem dos globulos vivos e mortos, se existem.

Sobretudo para o sangue se devem tomar precauções, recommenda Achard, afim de evitar que não morram os leucocytos durante a manipulação.

Rapidamente, em uma centena de globulos, não passando de 5 minutos, deve ser feita a numeração. Para as serosidades ricas de leucocytos é sufficiente este tempo; para o sangue convem fazerem-se varias preparações successivas, desde o inicio, maximé quando se encontram globulos mortos.

No sangue o numero de leucocytos plasmocrinos varia segundo os casos e, muita vez, no curso de uma mesma molestia. A percentagem mais elevada, segundo as observações de Achard, encontra-se nos casos de cirrhose alcoolica (80 %); a mais baixa (7 %) em um pneumonico, na vespera da morte, emquanto no dia precedente ainda se contavam 18 % de leucocytos vivos. Em casos de febre typhoide, de pneumonia e pleuriz verificara elle 50 %; em uma peritonite tuberculosa 30 %; em um de syphilis 20 %; em uma nephrite chronica, pleuriz tuberculoso e sporotrichose 10 %.

Nas serosidades a percentagem de elementos coraveis é geralmente mais elevada: 80 e 90 % em 2 hydrarthroses rheumatismaes; 94, 88, 84 e 30 % em pleurizes, tuberculosos serofibrinosos os 3 primeiros e eosinophilico o ultimo; 82 % em uma ascite cardiaca; 94, 93, 80 e 60 %

em ascites cirrhoticas; 98 % em uma peritonite tuberculosa no periodo agudo e 80 % no chronico.

Nos liquidos purulentos ou com tendencia a isto a proporção de cadaveres leucocytarios de nucleo corado é maior e variavel: 80 % num pleuriz purulento metapneumonico, com 6 % de leucocytos de vacuolos erythrophilos.

Em um caso de meningite cerebro—espinhal meningococcica, o liquido cephalo-rachidiano no 2.° dia da molestia, sobre 94 % de polymorphonucleares, apresentava 71 % de vacuolos plasmocrinos, 12 % de incolores e 17 % de nucleo corado; 24 horas após injecção intrameningéa do serum especifico, sobre 94 %, se acharam 68 % de vacuolos corados e não mais se viam os leucocytos mortos. Esta ausencia de cadaveres leucocytarios persistiu durante um periodo de melhora muito nitido. Aggravando-se a molestia, encontrara Achard 68 % de cellulas vacuolares e 6 % de leucocytos nucleados, e finalmente, na vespera da morte, 50 % daquelles e 12 % de cadaveres leucocytarios.

Este exemplo, sobre outros, traz no bôjo applicações a um *leuco-prognostico*, que alhures mencionaremos.

ACTIVIDADE LEUCOCYTARIA

Se a pesquiza das opsoninas fornece o meio de medir a actividade leucocytaria deante dos parasitos, não é sem bastante interesse tambem de appreciar a actividade phagocytaria individual dos leucocytos, deante de corpusculos inertes, fóra dos meios naturaes, serum ou plasma, que por meio dellas lhes influam o poder mecanico

ou motriz. É o que fizeram Achard e Feuillié, usando, no inicio das suas pesquizas, de uma fina emulsão de tinta da China na agua salgada citratada, onde os leucocytos englobavam as particulas de carvão contidas. Têm estas a vantagem de ser sempre entre si, pouco mais ou menos semelhantes, ao revez das particulas organisadas, como os microrganismos, que têm qualidades differentes, não somente conforme as especies, senão tambem, na mesma especie, segundo uma multidão de condições, quaes a edade, virulencia e riqueza das culturas, que á phagocytose grandemente influenciam, como pela receptividade ou immunidade do organismo, deante destes microbios.

Conforme a quantidade de particulas retidas, distinguiram esses auctores 4 gráos de actividade.

Esta technica tem todavia alguns inconvenientes: nos meios artificiaes e notadamente na agua salgada physiologica, usada para essas pesquizas, os leucocytos captam muito pouco carvão, por maneira que, se o augmento da sua actividade se pode avaliar, o decremento é quasi impossivel de reconhecer ou medir. Ademaes, se, para fazer a prova, o liquido empregado é muito rico das particulas da tinta, adherem estas mui facilmente aos leucocytos, por simples encostamento passivo e não por uma presa activa, donde por vezes o erro do interpretar; resalta a prova desta adherencia no verem-se hemacias com particulas inertes.

Solvendo este inconveniente têm Achard e Feuillié procurado melhor technica, já pelo uso de particulas mais aptas, já por um meio artificial mais favoravel. Estas particulas são as leveduras de *oïdium*, parasito

deante do qual os meios do organismo não possuem, mesmo no estado morbido, propriedades especificas e cujas culturas se desenvolvem facilmente.

As leveduras, semeadas na gelose, são recolhidas na agua salgada physiologica, addicionada de 1/1. de formol a 40 %, que, sobre conservar, para grande numero de pesquizas, uma mesma emulsão, diminue as propriedades destas leveduras; depois são ellas lavadas varias vezes por meio da centrifugação e, em seguida, emulsionadas na agua salgada a 8 °/oo, addicionada de 6 °/oo de citrato de sodio e conservadas asepticamente neste liquido. O meio primitivamente usado pela sua superioridade sobre as simples soluções salinas phosphatadas, glycosadas, que são menos favoraveis á phagocytose, como sobre os liquidos albuminosos que embaraçam a centrifugação, era o liquido de Fleig, citratado a 3 °/oo. Actualmente, substituindo ao serum normal, o liquido ascitico, melhor que o de Fleig que é um pouco complicado a preparar e que se turva quando esterilisado, é o preferido por Achard, cuja grande porção, asepticamente recolhida, serve a numerosos exames.

Para a pesquiza da actividade serve-se elle de ampôlas de injecções hypodermicas, a meio cortadas; depositam-se ahi: X gottas de agua salgada citratada, outras tantas do liquido ascitico ou serum normal, uma gotta da emulsão de leveduras e uma de sangue a examinar que deve ser pequena para se não produzir uma coagulação parcial. Misturado este liquido, é em seguida levado á estufa a 37°, durante 1 hora; centrifuga-se durante 10 minutos; decanta-se; na união do terço superior com os dous terços inferiores da parte

afilada da ampôla—serra-se, regeitando esses, que contêm exclusivamente erythrocytos e soprando-se sobre uma lamina o coagulo leucocytario da parte superior restante. Espalhado este deposito, fixa-se durante 20 segundos pelo reactivo de Dominici, corando-se pelo methodo de Gram, associado a hemateina. A descoloração faz-se com o alcool ether, ao emvez do alcool a 90° para que sejam as hemacias menos apparentes. Si se examinam serosidades, são estas recolhidas por centrifugação, depois de citratadas; com a gotta do coagulo opera-se, de seguida, como para o sangue.

As leveduras quer se corem uniformemente em violeta carregado, quer parcialmente sobre um ou sobre os polos, ou mesmo se tornem incolores, quando da coloração se dispensa, são separadas do protoplasma e do nucleo azul pallido dos leucocytos, por uma sorte de halo claro que as torna reconheciveis.

Contando-se nas preparações microscopicas os polymorphonucleares encontrados, tem-se, pela relação,

$$\frac{\text{leveduras incluidas}}{\text{polymorphonucleares}}$$

o valor da actividade phagocytaria para a emulsão empregada.

É verdade que ahi se desprezam os homeomorphonucleares; no sangue são estes bem menos activos que os polymorphonucleares e, sobre isto, se deixam melhor centrifugar, por maneira que em proporção menor podem ser encontrado em relação áquelles, emquanto a formula leucocytaria pode permanecer na realidade a mesma. Para ter-se o valor da actividade total será conveniente fazer separadamente a numeração dos homeo e poly-

morphonucleares e, para o calculo, reportar-se a formula leucocytaria, recommenda Achard.

Seja de transito logo dito: nem toda a variedade leucocytaria offerece egual poder de actividade: no estado physiologico e frisantemente no morbido se lhe imprimem modificações de extremadas lindes.

Compareçam á provança deste asserto os indices que Achard obtivera:

Polym. neutrophilos 1
Polym. eosinophilos 0.40
Grandes mononucleares 0.05
Lymphocytos — quase nulla.

O valor da actividade leucocytaria, obtido como vimos de indicar, não é senão relativo: varia, crescendo, com a riqueza da emulsão de leveduras, mas não indefinidamente; além de uma certa medida deperece, se bem que o optimo que se deve de procurar realisar, no preparo da emulsão, seja comprehendido entre os valores de 0.50 e 1.

Para evitar de renovar por vezes manipulações mui longas, deve-se preparar de uma só vez importante provisão desta emulsão: meio litro, prepara Achard, repartindo em séries de frascos, esterilisados em seguida pelo aquecimento discontinuo, podendo servir successivamente para um grande numero de pesquizas. Por precaução deve-se verificar de tempo em tempo a emulsão, determinando com ella o valor da actividade leucocytaria do sangue normal.

Este valor, que é relativo, só exacto para uma emulsão considerada, tem para os individuos sãos uma fixidez que sómente se extrema entre a cifra média de 0.10;

dahi o se lhe tomar, nos casos pathologicos, como unidade de medida e um dos termos da relação

$$\frac{\text{actividade leucocytaria do doente}}{\text{actividade leucocytaria normal}}$$

que representa o indice da actividade em cada caso particular,—indice de valor absoluto e resultados sempre eguaes para todas as emulsões, na condição somente que a mesma sirva a determinar os dous termos da relação.

Exercendo os humores do organismo sobre a phagocytose uma notavel influencia, a termos diversificados por ligeiros ancenubios, tem Achard pesquizado esta propriedade com o *poder leuco-activante dos humores.*

Este não deve ser confundido com o poder opsonisante de Wright, que é especifico, se desenvolvendo no organismo doente sob a influencia de um determinado parasito; pelo avesso, não tem aquelle nenhuma especificidade, se exercendo indifferentemente sobre todas as particulas que não preexistiam no organismo. Ademaes a reacção de Wright não discerne o que toca, na phagocytose, respectivamente aos leucocytos e ao serum do organismo infectado para o resultado final; é precisamente esta distincção que o *poder leuco-activante dos humores* realisa.

Para a sua technica ha tão somente uma diversificação: na pesquiza de actividade eram os leucocytos o elemento variavel—aqui é o serum.

Procura-se a actividade relativa dos leucocytos normaes para a emulsão empregada, pela relação

$$\frac{\text{leveduras incluidas}}{\text{polymorphonucleares}}$$

depois, applicando aos casos pathologicos, se tem o *poder leuco-activante* absoluto do liquido examinado, por meio da relação

$$\frac{\text{act. leuc. no liquido pathologico}}{\text{act. leuc. no serum normal}}$$

Sendo embora o serum um producto artificial e o meio natural dos leucocytos sanguineos sendo o plasma, as pesquizas de Achard, sobre este assumpto, confirmaram nenhuma differença, entre ambos, do *poder leuco-activante*, por maneira que, por mais facil de obter e de manipular, se deve, sem inconveniente, empregar o primeiro.

Para as serosidades emprega-se egual technica, sendo o *poder leuco-activante* a unidade de medida para as relações.

Para a pesquiza, ao mesmo tempo, deste poder e da actividade procede Achard de maneira muito simples: Prepara 3 tubos que encerram, respectivamente:

I TUBO { Agua salgada citratada X gottas
Serum normal X gottas
Emulsão de leveduras I gotta

\+ *leucocytos normaes*

II TUBO { Agua salgada citratada X gottas
Serum normal X gottas
Emulsão de leveduras I gotta

\+ *leucocytos do doente*

III TUBO { Agua salgada citratada X gottas
Serum do doente X gottas
Emulsão de leveduras I gotta

\+ *leucocytos normaes*

A relação $\frac{\text{tubo II}}{\text{tubo I}}$ dá a actividade leucocytaria do doente.

A relação $\frac{\text{tubo III}}{\text{tubo I}}$ dá o poder leuco-activante do seu serum.

A actividade leucocytaria e o poder leuco-activante marcham parallelamente; traduzem, por vezes, muito bem a evolução da molestia, tal qual reponta do conjuncto dos symptomas e da curva thermica, sem todavia haver um synchronismo exacto nas suas variações: não são absolutamente superpostas, uma podendo subir um pouco antes de outra.

De uma maneira geral e schematica, deperecem ambos no periodo de estado, depois se elevam durante a cura das molestias agudas, até chegar á normal. Ultrapassando-a tem o criterio de um phenomeno critico, comparado ás crises hematicas e descargas azoturicas que, para Achard, coincidem com a da leuco-actividade.

Essas variações podem ser postas em parallelo com as do indice opsonico.

Substituindo as leveduras por bacillos de Eberth tem aquelle auctor procurado, na febre typhoide, a actividade leucocytaria dos doentes deante dos bacillos especificos. Encontrara uma diminuição no periodo de estado, seguida de elevação no de declinio, emquanto o poder leuco-activante passara á normal desde o primeiro destes periodos.

Os resultados comparativos não eram muito precisos quando usava os 2 processos: os bacillos, difficilmente corados, com difficuldade eram reconhecidos e contados —ademaes a necessidade de empregar emulsões ricas de bacillos fazia que impossivel por vezes tornasse distinguir se eram activamente incluidos aos leucocytos ou passivamente encostados; e por final, na pesquiza do poder leuco-activante a agglutinação microbiana pelo serum especifico, modificando as condições physicas

da phagocytose, ajunta ao exame uma difficuldade a mais.

Na febre typhoide, na escarlatina e em um caso de lymphangite desenvolvida no curso da diabete, a elevação rapidamente franca das propriedades cellulares e humoraes fôra por Achard observada, no periodo de declinio.

Egualmente nas molestias de curta duração, como a pneumonia, o rheumatismo articular agudo e a ictericia catarral, esta elevação se faz no momento da defervescencia thermica ou mesmo havendo precessão. Muita vez essas propriedades apresentam fluctuações parallelas ás irregularidades e oscillações no cyclo da infecção; assim em um caso de rheumatismo e em um irregular de pneumonia com multiplos surtos.

Dois casos de meningite cerebro-espinhal, terminados pela morte, são particularmente instructivos: a serotherapia especifica, influenciando uma melhora imperfeita e transitoria, as curvas das duas propriedades oscillavam respectivamente entre 0.50 e 1.50, até que, parallela e bruscamente, desceram na visinhança da morte, predizendo-a, como resae de um graphico que nos mostra Achard.

A elevação critica da actividade leucocytaria e a do poder leuco-activante, nos casos mortaes, se não produz ou é abortada ou lhe substitue um novo decremento. Os casos de febre typhoide, erysipela, pneumonia, meningite, tuberculose aguda, ictericia grave, uremia, coma diabetico, anemia perniciosa, etc., são as bases desse criterio do affirmar de Achard. Despartem dahi os factos de dous pequenos athrepsicos e de uma mulher

attingida de peritonite por perfurações de um abcesso da trompa: a morte sobreviera sem diminuição consideravel das propriedades cellulares e humoraes.

É notavel a influencia sobre a actividade leucocytaria dos agentes therapeuticos. Por ora, de transito digamos, que a injecção de oleo camphorado e a intravenosa de prata colloidal electrica produz, a primeira, um ligeiro augmento de actividade e a segunda um enfraquecimento immediato, seguido por fim de uma reacção favoravel da leucopoiese.

A acção da quinina é digna de nota. Em um caso de impaludismo, observado em uma mulher, por Achard, a actividade era forte após a queda espontanea da temperatura: sobrevindo violento accesso diminuira notavelmente; depois, na apyrexia intervallar, subira á normal. Instituido o tratamento quinico, supprimira os accessos.

Nove dias depois, praticado o exame, a actividade descera a um nivel egual ao da epoca do accesso febril, somente voltando á normal, completada a cura e suppressa a medicação desde 24 dias. A quinina parece ter impedido a elevação critica habitual ás infecções que se curam. Para a certeza deste facto Achard administrara esta medicação a doentes não palustres, nem febricitantes, obtendo a diminuição da actividade sem modificação do poder leuco-activante. Estes resultados são concordes com as experiencias da chimiotaxia; explicam o *modos agendi* do alcaloide, directamente sobre o hematozoario e não provocando um estimulo de actividade leucocytaria.

A actividade nas serosidades pathologicas, sobre variar para cada typo leucocytario, differe segundo os liquidos, serofibrinosos ou purulentos.

Assim, para esta ultima differença, em um pleuriz purulento streptococcico, num pyopneumothorax e numa urethrite blenorrhagica, era, respectivamente, de 0.46, 059, 0.02, emquanto attingia e passava a unidade em derramamentos serosos ou serofibrinosos. Sobre a variação nos typos leucocytarios a actividade dos polymorphonucleares é por vezes sobrelevada a normal, a dos lymphocytos nulla e mediocre a dos homeomorphonucleares (0.20 0.15 e 0.27 em um pleuriz tuberculoso, numa cirrhose atrophica e numa hydarthrose blenorrhagica). Por vezes a cellula eosinophila é mais activa que a neutrophila (1.19 contra 0.80 num pleuriz eosinophilico.) De permeio com os leucocytos existem, nas serosidades, cellulas que se approximam das endotheliaes, pouco activas (0.08 em uma ascite cirrhotica), emquanto outras maiores, differentes e mais activas, se encontram (2.10 numa ascite cancerosa.)

A actividade leucocytaria e o poder leuco-activante não seguem esse parallelismo que para o sangue memoramos: pode sobrexceder aquella, deperecendo este, ou pelo inverso, á actividade notavelmente decrescida corresponder alto poder leuco-activante. Venha á baila um caso de pyopneumothorax, onde estas duas propriedades eram expressas respectivamente por 2.10 e 0.58, e este outro de pleuriz streptococcico, em um tuberculoso, com 0.46 para a primeira e 0.78 para a segunda.

O poder leuco-activante soffre variações não só nos

derramamentos de uma mesma serosa senão tambem em serosidades differentes.

Se o plasma sanguineo garante uma homogeneidade do meio, a composição dessas é distincta e distinctas as propriedades.

A apreciação dessas variações no pathologico importa um conhecimento para cada serosidade do valor desse poder no estado physiologico.

Sobretudo no homem não se o determina directamente, senão por presumpções, como para o liquido cephalo-rachidiano e os liquidos da estase que, sobretudo, quando recentes, se approximam da serosidade normal, muito mais que os derramamentos inflammatorios.

Com o interpretar os resultados das suas investigações distingue Achard duas sortes de serosidades, cujas propriedades physiologicas e composição normal diversificam. «Sans doute, toutes les serosités ont un rôle commun qui est de servir á la nutrition comme milieux nourriciers et comme liquides circulants qui apportent et emportent des materiaux d'assimilation et de désassimilation. Mais, en autre, elles remplissent encore une fonction mécanique qui n'est pas la même pour toutes. Les unes, riches en albumines qui leur confèrent une viscosité spéciale, méritent le nom de *sérosités de glissement:* ce sont celles de la plèvre, du péricarde, du péritoine, des synoviales. Les autres, pauvres en albumines et formées surtout d'eau salée, peuvent être appelées *sérosités de remplissage ou de soutien;* ce sont: le liquide interstitiel du tissu conjonctif, le liquide céphalo-rachidien, les liquides vestibulaires, l'humeur

aqueuse. Or, le pouvoir leuco-activant parait être fort dans les premières et faible dans les secondes.»

Entre as primeiras o poder leuco-activante mostra-se mais elevado nos casos de hydropisia mecanica que nos de exsudato inflammatorio: 2 casos de ascites cirrhoticas recentes (1.35 e 1.05); um de peritonite tuberculosa e outro de ascite cancerosa hemorrhagica (0.85); um de hydrothorax brightico (0.96); mas em diversos pleurizes elle não ultrapassava 0.78, descendo por vezes a 0.44, como em uma arthrite aguda rheumatismal, com 91 % de polymorphonucleares, somente era de 0.36, emquanto numa hydrarthrose blenorrhagica, com 71 % de polymorphonucleares, attingia 1.60.

Entre as serosidades do segundo grupo só o liquido cephalo-rachidiano pode ser obtido no homem no estado normal. O seu poder leuco-activante é de baixo valor: 0.07, 0.10, 0.13, 0.16. O humor aquoso recolhido de um cão, por Achard, dá uma media de 0.10. Mas, quando nas meninges, se desenvolve uma reacção leucocytaria aguda ou chronica o poder leuco-activante do liquido cephalo-rachidiano se eleva notavelmente: 0.63 e 0.88 em casos de paralysia geral e tabes; 0.74 e 1.01 em meningites tuberculosas; 1.30 e 1.50 em meningites cerebro-espinhaes. A injecção intra-meningéa do serum especifico parece augmental-o.

Quanto ao liquido que embebe o tecido conjunctivo, não se podendo recolher no estado normal, é por Achard substituido pelo do edema, quando formado recentemente, fóra de processos phlegmasicos; é nestas condições, como aquelle, muito pobre de albumina. Em um cirrhotico, um edema recente dava 0.38, emquanto

o liquido de edemas mais antigos, retirados de membros chronicamente inflammados, tinha um poder leuco-activante de 0.50 e 0.62.

O pús de um abcesso erysipelatoso dava um fraco poder leuco-activante (0.44).

Do congresso desses resultados conclue Achard que a destruição cellular e os productos nocivos de elaboração microbiana diminuem o poder leuco-activante, normalmente elevado nos liquidos e, pelo avesso, a presença de albumina e de elementos vindos do sangue augmentam, no estado pathologico, o poder physiologicamente pouco activo dos liquidos.

Leuco-diagnostico

Capitulo novo por seu principio e amplo de ensinamentos sem conto pelo immenso valor que emprestam á clinica os resultados que delle impendem, este que as inextimaveis pesquizas de Achard abrem com o leuco-diagnostico.

In vivo habituados a principios normalmente elaborados e necessarios ao equilibrio physiologico, os leucocytos adquirem e conservam, quando fóra do organismo, a aptidão reaccional-especifica deante destes principios; reagem especificamente, *in vitro*, aos extractos dos orgãos de um modo que varia ao mesmo passo que o funccionamento dos orgãos correspondentes.

É uma premissa que lhes estabelecem Achard, Gagneux e Bénard.

Á ilharga do morbido, copiado effeito de sensibilidade reaccional se dá.

Fundados sobre esse caracter de especificidade, objectivado aqui pelo decremento, alli pelo excesso reaccional em relação a leucocytos sãos ou indemnes, verificaram aquelles que no organismo infectado — a toxina, no intoxicado — o veneno e a lesão em certos orgãos imprimem uma modificação especifica na maneira por que os globulos brancos reagem ás determinadas substancias ou aos productos normaes desses orgãos.

Nas entidades nosographicas ligadas ao *syndromo pluriglandular endocrinico*, os leucocytos impregnados *in vivo* pelos productos secrecionaes do metabolismo destas glandulas, quando sobrexcedentes, reagem, *in vitro*, especificamente, aos extractos das determinadas glandulas por sensibilidade sobrelevada a normal. Ao revez, quando deperecem taes secreções por anabolismo, de egual passo deperece a leuco-sensibilidade, por maneira que á justeza delata, com o medir-lhe, a superabundancia ou decremento secretorio.

Perturbado um orgão por hypo ou hyperfuncção transmuta-se o indice das leuco-reacções.

Assim é que o extracto thyroidiano não excita em um myxedematoso a actividade leucocytaria, como em um individuo são; mas o tratamento por injecções successivas de extracto da thyroide faz apparecer a reacção normal. Pelo avesso, em 2 casos do syndromo de Basedow, como nos cita Achard, um typico, outro frusta, e em uma mulher attingida de papeira, simples em apparencia e familiar, a reacção tomara uma forte intensidade e um typo differente.

Com o extracto do thymus tem esse auctor provado a reacção mais forte no recem-nascido que no adulto.

Nas mulheres privadas de ovario, os leucocytos permanecem insensiveis ao extracto ovariano, ao mesmo tempo que ao extracto testicular; nas providas de suas glandulas genitaes, a edade, a gravidez, a menopausa influenciam a reacção. O extracto mammario provoca tambem um reagir mais forte durante a gravidez e a lactação.

O extracto do rim, que excita a actividade leucocytaria nos individuos sãos, permanecera inactivo sobre os de uma mulher, observada por Achard, que fora nephrectomisada do lado pouco mais ou menos normal e cujo era o outro rim quasi destruido por lesões tuberculosas. De egual passo, em um cão, a ablação dos dous rins fizera desapparecer a reacção leucocytaria ao extracto destes orgãos.

Os extractos das capsulas supra-renaes excitam menos a actividade leucocytaria em um addisoniano observado que nos individuos normaes.

Emfim, em uma mulher de leucemia myeloide a reacção leucocytaria aos extractos da medulla ossea e do baço tinha sido nulla para Achard. Mas o interpretar deste facto repontava da acção da radiotherapia que levara sobre o orgão splenico uma notavel diminuição.

Com o só compulsar os factos que vimos de apontar, resalta o importante das leuco-reacções. Não só ao physiologista como de interesse especulativo, mas, e frisantemente, ao clinico, no esclarecimento do estado de certos orgãos cuja exploração funccional é ainda imperfeita, no diagnosticar, para certas affecções do syndromo pluriglandular endocrinico, onde muita vez o *natura morborum curationes ostendunt*—se erigia como

principio accomodaticio e decisivo, — se a perturbação de cada qual das glandulas se acha ligada a um exagero de funcção — o que torna sensiveis os leucocytos aos extractos dos orgãos correspondentes, — ou ao revez, a um hypofunccionamento, donde a insensibilidade reaccional daquelles.

Leuco-diagnostico da tuberculose — Entre as reacções especificas empregadas para o diagnostico da tuberculose, aquellas que se fazem *in vitro* põem em jogo as propriedades dos humores: é com o serum do doente que se praticam a sero-agglutinação d'*Arloing* e *Courmont*, o desvio ao complemento, o indice opsonico de *Wright*, a reacção da erythrolyse positiva pelo veneno da cobra de *Calmette*, *Massol* e *Breton*.

Quanto a prova da tuberculina se procede *in vivo*, quer se empregue o methodo da cuti-reacção de *Von Pirquet* ou as reacções percutaneas de *Moro*, *Lignières* e *Lautier*, quer a reacção da picada, notada por *Koch* e assim denominada por *Eptein*, *Escherich*, *Spengler* e outros e utilisada por *Schick*, quer a intradermo-reacção de *Mantoux* e a oculo-reacção de *Von Pirquet*, *Calmette*, *Breton* e *Wolf-Eisner*, ou ainda a rhino-reacção de *Laffite — Dupont* e *Molier*, a vagino-reacção de *Richter* e por final a intra-rectal de *Calmette* e *Breton*.

A reacção que aqui estudamos, a leuco-reacção para o diagnostico da tuberculose, bem que se approxime, por seu principio, destas da segunda classe, differe de todas as precedentes porque, se ella se faz com leucocytos e não com serum, se passa inteiramente fóra do organismo.

Tão somente as pesquizas de *Arneth*, confirmadas por *Arloing* e *Genty*, sobre a *figura ou pintura do sangue*, que se objectiva por 5 modificações morphologicas do nucleo dos neutrophilos, quando corados pela triacida, e onde, nos casos positivos, ha augmento do indice normal das duas primeiras em detrimento das ultimas, se approximam da leuco-reacção de Achard. É razão que da mesma sorte, *in vitro* e com leucocytos, se procedem a sua pratica, unicamente differindo a deste pelo principio que acima memoramos.

O mecanismo dos phenomenos locaes que as reacções apontadas produzem é sem duvida complexo, mas consiste essencialmente em um affluxo de leucocytos ao ponto impregnado pela toxina. Todo outro é o *modus agendi* da reacção leucocytaria.

O que alhures commemoramos para o leuco-diagnostico das reacções especificas é aqui por Achard renovado nas linhas que grafamos: «Au cours des recherches que je poursuis depuis quelques années avec plusieurs de mes élèves sur l'activité leucocytaire, nous avons reconnu que la présence dans l'organisme vivant de produits physiologiques élaborés par certaines organes, ou de substances nuisibles, poisons ou toxines, confère aux leucocytes la propriété de réagir spécifiquement, hors de l'organisme, á ces substances normales ou pathologiques.»

Com *Henri Benard* e *Ch. Gagneux* tem Achard provado que a tuberculina, em pequenas doses, excita a actividade leucocytaria e a excita mais nos individuos tuberculosos que nos indemnes: os leucocytos dos tuberculosos são particularmente sensiveis á excitação produzida pela toxina.

Por consequente illação plausibilissima esta sensibilidade especifica dos leucocytos poderá servir de pedra de toque para reconhecer a tuberculose. É o que fizera Achard. Para avalial-a procede elle comparando no tuberculoso e no individuo são a superactividade que dá aos leucocytos a addição de uma minima quantidade de tuberculina, no meio artificial empregado para esta pesquiza. Á agua salgada citratada, addicionada de serum normal, que serve de meio no qual se faz a phagocytose das leveduras, como alhures descrevemos, ajunta Achard, na prova da tuberculina, 1 p. 500 desta toxina.

A comparação da actividade leucocytaria do individuo suspeito, medida no meio tuberculinado, depois no meio puro, dá uma differença em favor da primeira. Esta differença é maior em um tuberculoso que em um individuo normal ou em um doente indemne desta infecção.

Para representar por numeros o valor da reacção, faz Achard a relação da actividade leucocytaria, em um meio tuberculinado e outra em um meio puro, tomada para unidade, sobrexcedendo esta relação nos tuberculosos e, pelo avesso, havendo decremento em doentes outros. «Un peu arbitrairement», diz-nos elle, «mais pour fixer une limite approximative, nous considerons le resultat comme positif si le rapport est superieur a 1,5 et si le chiffre trouvé était voisin de cette limite, il serait bon de faire de nouveaux examens».

Para aqui transladamos os traçados que representam 10 casos de reacção positiva e 10 outros de negativa, sendo expressas, respectivamente, em numeros, as relações que dão o valor da reacção.

Reacções positivas:

A: 5 (tisica cavernosa — cuti-reacção negativa)
B: 3 (tisica cavernosa — cuti-reacção negativa)
C: 3 (pleuriz tuberculoso — cuti-reacção positiva)
D: 2,2 (tuberc. pulm. e laryngéa — cuti-reacção negativa)
E: 2,8 (diagnosticada de meningite cerebro-espinhal e reconhecida tuberculosa pela autopsia — cuti-reacção negativa).
F: 1,9 (tuberc. pulm. com albumina, bacillos reconhecidos cuti-reacção negativa).
G: 2.3 (tisica cavernosa)
H: 1,7 (mal de Pott com paraplegia — cuti-reacção positiva)
I: cystite e pyelo-nephrite diagnosticadas banaes e reconhecidas tuberculosas pela inoculação no cobaya).
J: 1,6 (syndromo de Hodgson — lesões de tuberculose fibrosa achadas na autopsia.)

Reacções negativas:

A: 1,2 f. typhoide
B: 1 nephrite — c. r. negativa
C: 1,1 paralysia geral
D: 1,4 cancro da prostata
E: 1 hypertrophia prostatica
F: 1,1 syphilis com arterites multiplas
G: 1,2 cirrhose com ascite, cuti-reacção negativa
H: 1,1 insufficiencia mitral, edemas, asystolia, cuti-reacção negativa.
I: 1,2 hematomyelia — cuti-reacção negativa
J: 1,3 leucemia myeloide — cuti-reacção negativa.

As reacções leucocytarias positivas têm sido até agora confirmadas pelo prof. Achard em 50 tuberculosos, cujo diagnostico clinico não era duvidoso, sendo verificado pela pesquiza do bacillo de Koch ou pelas inoculações em cobayas. Os factos desta ordem comportam 30 casos de tuberculose pulmonar, em todos os periodos: 1 pleuriz, 7 de tuberculoses osteo-articulares, 3 de meningite e 9 de tuberculose genito-urinaria. Neste grupo de factos convem assignalar, commenta

aquelle auctor, dois individuos nos quaes a tuberculose, que não era apparente pelo conjuncto dos signaes clinicos, foi revelada pela leuco-reacção. Em um meningitico, cujos symptomas pareciam os de uma meningite aguda cerebro-espinhal e cujo liquido cephalo-rachidiano apresentava, sobre laminas, micrococcos em pequeno numero, a reacção foi positiva; ora, a autopsia mostra a existencia de uma granulia e de tuberculos meningeos. Em uma mulher attingida de cystite e de pyelonephrite e cuidada por uma infecção urinaria banal, a leuco-reacção, sendo positiva, a urina foi inoculada, matando o cobaya de tuberculose, (observação positiva I).

Pelo contrario, a reacção mostrava-se negativa, não somente nos individuos sãos, em numero de 6, senão tambem na maioria dos doentes attingidos de affecções, que da tuberculose independem, (51 casos).

Todavia um pequeno numero de individuos, nos quaes o diagnostico de tuberculose era duvidoso e não tinha podido ser verificado por outras pesquizas, dera reacções positivas; eram doentes de emphysema e de bronchite, que se podiam qualificar de suspeitos.

Taes são ainda, commemora-nos Achard, duas mulheres, cuja uma experimentou accidentes abdominaes agudos, semelhantes a uma peritonite localisada, com febre, viva dôr no epigastro e no flanco direito, durante alguns dias, e cuja outra, algum tempo após um parto, teve febre e dôres abdominaes localisadas. Talvez, pondera elle, se tratasse de peritonite tuberculosa ou de focos tuberculosos antigos e latentes. «On sait. d'ailleurs qu'on observe des cas de ce genre lorqu'on pratique les

épreuves de la tuberculine *in vivo* et précisement chez la prémière de ces malades, la cuti-reaction fut également positive.» (Achard)

Em 3 casos de creanças de peito, cujas mães eram attingidas de lesões escavadas do pulmão, a leuco-reacção fora positiva. A autopsia não tendo sido feita, parece verdadeiramente que estas creanças foram contaminadas por suas proprias mães, conclue aquelle auctor, como o facto é infelizmente longe de ser raro.

A reacção do leuco-diagnostico da tuberculose, repousando sobre o emprego da tuberculina *in vitro*, tem por Achard sido comparada, em um grande numero de individuos (73), á cuti-reacção de Von Pirquet. Ora, se tem elle, como affirma, provado, na maioria dos casos, que ambas concordariam parelhas, ha no emtanto provas outras que comportam divergencias.

Em 25 casos de leuco-reacção positiva, a cuti-reacção fôra negativa. Esta ultima, com suas variantes que apontamos, falseia os resultados nos casos de tuberculoses cavitarias e agudas (granulia, meningite tuberculosa), apparece em affecções outras (sclerose em placas, hemiplegias), na febre typhoide (Paisseau e Tixier), e pneumonia (Serbonnes) etc., e até, com frequencia extrema, mesmo em individuos normaes, o que levava o proprio Von Pirquet a afirmar o desvalor.

«Il est facile de concevoir ces differences, explica Achard. Les reactions *in vivo* sont soumis á des influences complexes. L'afflux leucocytaire et la multiplication cellulaire que provoque l'impregnation tuberculinique de la peau ou des muqueses dépend, dans l'organisme vivant, non seulement de la sensibilités

des cellules á la toxine (referendam isto as observações de Bezançon e Philifert), mais encore des qualités des humeurs et des conditions circulatoires et vaso-motrices qui agissent sur la diapédèse. Nous rappelerons á ce sujet que, d'après les faits que nous avons observés avec M. Feuillée, les alterations nerveuses sont capables de modifier la reaction oculaire et cutanée. L'épreuve *in vitro* de la leuco-reaction, soustraite á ces influences, parait, donc se faire dons des conditions plus simples.»

No confronto do congresso dos methodos, que a pratica utilisa ao diagnostico da tuberculose, onde a simulcadencia de provas, entre os experimentalistas, não se fizera assente e o desvalor da especificidade, amiude se affirma, sobre perigos e inconvenientes, que de frequente registam, de onde resalta, a mais não inconteste, farta copia de provas, — o methodo de Achard, da leuco-reacção, se o não podemos firmar, sob forma de um criterio absoluto, pelo talvez prematuro do postulado, tem, por de sobre os outros que alhures apontamos, a vantagem inextimavel de se operar inteiramente fóra do organismo, sem comportar os riscos das reacções *in vivo*, como além de outros sem conto, aquelle por nós observado e que commemoramos do evidenciar preternatural da ophtalmo-reacção de Calmette (1)

«Toute fois il est juste de le reconnaitre, elle (a leuco-reacção) n'a pas que des avantages sur la cuti-reaction et ses variantes» — revalida Achard.

Não somente em um ponto: o leuco-diagnostico exige uma reacção de laboratorio, que demanda cuidadosa e

(1) *Bahia-Medica*, de Novembro de 1909.

delicada manipulação e paciente aprendizagem. Mas, nos acena o seu auctor, — «il est permis d'espérer qu'une signification de la technique le rendra plus abordable au clinicien.»

Leuco-diagnostico do cancro — Nas reacções humoraes, em que se procuravam elementos de um diagnostico do cancro, a ignorancia do agente especifico e as difficuldades na procura de um antigeno activo baldaram as esperanças. Assim sem successo são os methodos geraes da agglutinação e do desvio do complemento de Weinberg, os da anaphylaxia de Pfeiffer e Finsterer, as reacções de precipitação e as manifestações vitaes da cuti-reacção de Achard, o augmento do poder antitryptico de serum de Poggenpohl, das iso e heterolysinas, bem como o poder fermentativo da glycothyrosina. Era até então pela biopsia, ou aperfeiçoando os methodos de exploração local ou usando os processos de analyse funccional dos orgãos, que se lobrigavam as manifestações das neoplasias e se descobriam os cancros visceraes profundos.

Mais precisas e bem diversas daquellas são as reacções leucocytarias especificas aos extractos cancerosos, de Achard, Bénard e Gagneux, cuja technica vamos descrever.

O tumor logo após a extirpação era triturado em um moinho esterilisado e a pulpa e liquido resultantes postos a macerar em um balão contendo, para 50 grammas de prata 10 grs. de glycerina a 30° e completado até 100 grs. por serum physiologico a 9 °/oo. Após a maceração era a mistura asepticamente filtrada em

papel, depois na vela de Berkefeld, dando a filtração um liquido claro, absolutamente transparente, que se repartia em ampoulas de 1 ou 2 c. c., esterilisadas na estuva a 35° durante 48 horas. Tal era o extracto neoplasico de um epithelioma.

Nos individuos normaes, indemnes do cancro, verificaram aquelles auctores, baseados no principio da especificidade reaccional, *in vitro*, dos leucocytos, que a presença deste extracto diminuira notavelmente a actividade leucocytaria e, ao revez, nos cancerosos augmentava ou, pelo menos, não deixava haver decremento reaccional phagocytario. Para que seja nitida a differença importa operar com diluições convenientes de extracto, procedendo a uma titulagem previa. Esta obtem-se medindo, em um individuo normal e em um canceroso, o valor da actividade, de um lado, em um meio não contendo extracto (actividade natural); doutro, em um contendo proporções variaveis: 1/2, 1/4, 1/10, 1/20. Estabelece-se para cada individuo a relação entre o valor da actividade normal e o da diluição em que mais differentes valores se observam, no individuo normal e no canceroso.

Com os extractos usados a actividade descia, em um individuo são, á visinhança de 0 no a 1/2; attingia a 1/5 do seu valor normal no 1/4 e chegava a esse no extracto a 1/10. Ao contrario, em um individuo canceroso, a actividade não descia, mesmo nos casos menos nitidos, senão a 1/5 ou a 1/6 do seu valor no extracto a 1/2; conservara os 3/4 no a 1/4 e chegava ou ultrapassava ligeiramente seu valor normal, no extracto a 1/10. A differença era maior entre o individuo são e o canceroso com a diluição 1/2 e

a $^1/_4$. São estas as empregadas, servindo a $^1/_{10}$ a titulo de verificação.

Faz-se a experiencia do seguinte modo: em 4 tubos afilados, deixam-se cair, no 1.°, 20 gottas de serum de ascite e egual volume da solução:

> Chlorureto de sodio -- 7,5
> Citrato de sodio — 6,0
> Agua distillada — 1000,0.

No 2.°, collocam-se 10 gottas do liquido ascitico e 10 do extracto; no 3.°, 15 e 5; no 4.°, 18 e 2 de extracto; obtêm-se soluções a $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_{10}$. Nestes tubos ajunta-se uma gotta da emulsão de leveduras e outra de sangue do doente; depois se opera copiadamente, como alhures relatamos, para a technica da actividade leucocytaria.

Pela comparação dos valores desta actividade deduzem-se as indicações diagnosticas. Em um individuo canceroso, a actividade do extracto $^1/_4$ não deve descer além do $^2/_3$ do normal; assim sendo, o leuco-diagnostico é positivo.

Constituem o asservo das observações positivas de Achard 60 cancerosos, assim distribuidos: 8 cancerosos do seio; 9 do estomago, de que 4 verificados durante a operação; 14 uterinos; 2 da lingua; 1 do testiculo; 1 do ovario; 1 ganglio conceroso; 5 do intestino, de que um verificado pelo exame histologico (epithelioma tubulado); 14 das vias biliares; 4 da prostata, de que um era epithelioma e por final 1 da bexiga. Quanto ás suas reacções negativas comprehendem 49 observados de que alguns delles são: 3 individuos normaes e 12 doentes de affecções, onde das neoplasias independem (1 tisico, 3 de mesosyphilis, 1 de peritonite tuberculosa, 1 de

queimadura, 1 de megacolon, 2 de bacilloses renaes, 1 de cystite bacillar, 1 de leucemia myeloide) ou de neoplasias benignas (papeira simples, 2 fibromas, de que um foi operado, 1 kisto ovariano, operado, 1 adenoma do rim), e emfim 2 particularmente interessantes: em um, a hypothese de cancro da lingua fôra levantada e o exame histologico demonstrara uma glossite intersticial, imputavel a alterações dentarias; no outro, o diagnostico hesitava entre ulcera e cancro do estomago e a operação fizera conhecer a primeira.

Frisariam estes dous exemplos, só por si, a validade incontrastavel do leuco-diagnostico do cancro, sobre os quaes confirmações ulteriores provaram, a mais não incontestes, se a copia vasta de provas outras, prefazendo 60 positivas, não valessem e sobre as quaes firma Achard suas premissas.

Em 4 individuos attingidos de neoplasias malignas a reacção leucocytaria fôra negativa. São elles: uma mulher operada de osteosarcoma, um homem attingido de cancro da lingua, uma mulher operada de cancro do seio, desde 1 mez e meio, e finalmente, outra tratada, desde 7 dias, pelo radium, por um cancro uterino, que parecia claramente ter desapparecido.

Em alguns individuos a prova tem sido simultaneamente feita com os 2 extractos cancerosos, sendo os resultados semelhantes. Todavia, um cancro do testiculo déra uma reacção positiva com um e negativa com outro. A razão parece a Achard resultar destes factos: esses extractos podem perder suas propriedades; ainda que permanecendo asepticos, deixam formar um precipitado indicador de alterações; ademaes importa tambem

determinar a tara da diluição que convem para cada extracto, por isso que verificara elle uma reacção negativa a ½, tornar positiva a ¼ com o mesmo extracto. Sobre isto, commenta ainda, seria interessante de procurar a relação que poderia existir entre a natureza do neoplasma empregado para a preparação do extracto e a da neoplasia do individuo examinado e de estudar a influencia que exerce a extirpação total ou a cura apparente sobre a reacção especifica; isto é, se, para esta ultima, ainda existe no organismo o principio que entretem a leuco-sensibilidade especifica. Segundo dous dos casos acima citados, parece que fôra real esta influencia.

O tecido normal não dá as reacções semelhantes do pathologico: assim era o tecido mammario preparado em extracto de egual maneira que o canceroso.

As diluições dos extractos usados por Achard são de ½, ¼, 1/20.

Leuco-diagnostico da syphilis—Já, pela messe tão farta de observações e provas, garantem as pesquizas de Achard, no diagnosticar da syphilis e da etiologia de certas affecções a ella conterminas, quaes o syndromo de Westphall–Duchenne e a paralysia geral, uma generalisação segura do affirmar.

O processo do leuco-diagnostico, fundado sobre a sensibilidade especifica de que, *in vitro*, dão prova os leucocytos, deante de certos productos normaes ou pathologicos, utilisara elle para reconhecer a syphilis.

Empregando com seus collaboradores um extracto glycerinado, preparado com baço de um recemnascido,

de heredo-syphilis, diluido a $^{1}/_{20}$, onde o maximo de effeito sobre os globulos brancos se produz, provara que este reactivo especifico excitava a actividade leucocytaria nos syphiliticos, contrariamente ao que succedia em individuos outros, onde, de nenhum modo, era estimulada a reacção.

Tomando por unidade a actividade dos leucocytos não submettidos á acção do extracto splenico, obtivera elle uma relação que exprime o indice da actividade especifica, o qual permanece abaixo da unidade nos individuos indemnes, o ultrapassando nos attingidos da infecção luetica. Em 28 casos a reacção tem sido positiva, apparecendo mais forte durante a floração dos accidentes secundarios (mesosyphilis) e mais fraca na heredo-syphilis, na tabes e na paralysia geral, o que denota a persistencia do principio que entretem, no organismo, a aptidão reaccional especifica dos leucocytos.

Para afastar qualquer objecção possivel assegura Achard que, no extracto do baço syphilitico por elle constante usado, o principio activo dependia bem do virus treponemico e não do tecidos plenico, por isso que, um extracto preparado com um baço humano, extirpado de seguida a uma ruptura traumatica, determinara as mesmas reacções leucocytarias em syphiliticos e em individuos sãos.

Falem mais alto que nós, do valor do leuco-diagnostico da syphilis, as suas observações que damos, de seguida.

Reacções negativas:

I. A. — 49 annos, medico. Indice 0,5
II. N. — 32 » » » 0,6
III. B. — 25 » » » 0,7
IV. G. — 27 » » » 0,7
V. Fr... — 24 » » » 0,7
VI. Peh... — 26 » mulher. Tuberculose pulmonar febril — 0.8.

Reacções positivas:

VII. Gand... mulher, 53 annos. Sem syphilis *averée*. Desegualdade pupillar, abolição do reflexos rotulianos. Resonancia do 2.° ruido aortico, arterias duras. Indice — 1.1.

VIII. Amel... homem, 61 annos. Syphilis antiga. Tabes com crises gastricas. Insufficiencia aortica. Indice — 1.1.

IX. K... homem, 42 annos. Paralysia geral. Lymphocytose cephalo-rachidiana. Indice — 1.1.

X. Schr... m. 48 annos. Tabes com crises gastro-intestinaes. Tuberculose pulmonar. Indice — 1.2.

XI. Bl... m. 34 annos. Tabes, mal perfurante, pé tabido. Tuberculose pulmonar — 1.2.

XII. Lass... rapaz, 13 ½ annos. Heredo syphilis — 1.2.

XIII. Pil... m. 18 annos. Syphilis ha 6 mezes, jamais tratada. Placas mucosas vulvares — 1.2.

XIV. Desc... m. 33 annos. Syphilis secundaria, jamais tratada. Placas buccaes, queda dos cabellos, insomnias — 1.3.

XV. Cayz... m. 26 annos. Cancro do labio superior, adenites — 1.3.

XVI. Vig... h. 46 annos. Syphilis antiga, myelite curada, albuminuria. Morphinomania — 1.4.

XVII. Nicol... m. 23 annos. Syphilis de um anno tratada regularmente por injecções intravenosas de cyanureto e intramusculares de biiod. de hg. Teve uma criança morta de syphilis hereditaria com pemphigus. Indice — 1.4.

XVIII. Drap... m. 22 annos. Syphilis de 18 mezes, tratada. Gravida de 5 mezes — 1.4.

XIX. Lef... m. 32 annos. Syphilis de um anno. Varios falsos partos — 1.4.

XX. Cass... h. 34 annos. Paralysia geral. Lymphocytose cephalo-rachidiana — 1.5.

XXI. Lar... m. 27 annos. Syphilis de 6 mezes, tratada regularmente por injecções. Cephaléas, queda dos cabellos — 1.5.

XXII. Paum... m. 28 annos. Syphilis de 6 mezes, tratada por injecções — 1.7.

XXIII. Morder... m. 15 annos. Syphilis de 5 mezes, egual tratamento — 1.8.

XXIV. Caib... m. 33 annos. Syphilis a 18 mezes, tratamento por injecções. Syphilides psoriasiformes e lichenoides muito tenazes — 1.8.

XXV. Sand... m. 32 annos. Syphilis maligna, não tratada; placas escamosas no dorso e membros inferiores — 1.8.

XXVI. Tess... m. 19 annos. Syphilis de 6 mezes. Placas mucosas buccaes, syphilides pigmentares — 2.0.

XXVII. Tav... m. 18 annos. Syphilis de 6 mezes, tratada por injecções. Placas mucosas vulvares — 2.2.

XXVIII. Sej... m. 27 annos... Syphilis de 4 mezes. Vestigios de roseolas e syphilides palmares rebeldes. Indice — 3.0.

Leuco-diagnostico da gravidez—Por bem paradoxal que pareça, o estudo das reacções leucocytarias especificas, applicado á evolução da vida sexual, fornece com o só exame do sangue, um *leuco-diagnostico da gravidez.*

De uma maneira geral, segundo resalta das observações de Achard, as reacções especificas leucocytarias aos extractos ovariano e testicular, obtidas *in vitro* pela medida da acção destes extractos sobre a actividade dos leucocytos, passam por trez phases successivas no curso da evolução sexual: antes da puberdade são nullas, isto é, os globulos brancos se tornam inexcitaveis por esses extractos; depois as reacções apparecem e se mantêm durante todo o periodo da actividade genital; emfim, com o declinar da edade, desapparecem de novo.

A menopausa antecipada, resultante da ablação

ovariana, supprime-as egualmente. O periodo catamenial modifica ligeiramente a reacção: se no começo deixa-a pouco mais ou menos normal ao extracto testicular, ao extracto ovariano torna-a mais viva, attingindo seu maximo com o extracto concentrado, o que se não dá fóra deste periodo. Durante a gravidez observa-se este mesmo typo da reacção ovariana, mas a reacção testicular se annulla; ha uma dissociação caracteristica das reacções leucocytarias aos dous extractos glandulares e que persiste algum tempo após o parto, sobretudo, mas não constantemente, nas nutrizes. Assim, tem encontrado Achard muito nitidas, 4 a 6 dias após abortos de 3 a 4 mezes.

Mas, a reacção verdadeiramente caracteristica da gravidez se obtem com um extracto de um orgão temporario, que não existe senão durante este periodo da vida genital: a placenta. O extracto placentario, que diminue a actividade dos leucocytos fóra do estado gravidico, excita-a pelo avesso durante a gravidez.

Os extractos usados por Achard tem as diluições de $\frac{1}{5}$ $\frac{1}{10}$ $\frac{1}{20}$.

Nas mulheres adultas, em pleno periodo da actividade genital, no momento ou fóra do catamenio, ou nas meninas impuberes, nas mulheres na menopausa, ou nas nutrizes após recente parto, basta a ausencia de feto para que se não observe a leuco-reacção placentaria. O enfraquecimento reaccional dá-se rapidamente (2 horas após o parto, em um caso observado) e em exames feitos 24, 30 e 36 horas depois, a reacção totalmente desapparecera.

Quanto a sua data de apparecimento, durante a

prenhez, não é exatamente fixado por Achard; tem-na elle somente provado desde o fim do segundo mez.

A reacção leucocytaria ao extracto placentario existe tambem nos recemnados, tendo, porém, curta duração: 4, 6, 8 dias, desapparecendo em 3 semanas nos individuos que aquelle observara.

Mas um facto sobremodo inesperado é que se encontram as reacções no sexo masculino, durante o periodo da actividade genital; desapparece após este periodo e inexiste nos rapazes antes da puberdade.

Leuco-diagnostico das intoxicações—No que toca ao costume dos leucocytos, *in vivo*, no organismo intoxicado por venenos e a sua sensibilidade *in vitro*, tem Achard levado as suas pesquizas sobre a morphina, heroina, scopolamina e atropina, tirando destas reacções leucocytarias applicações a um diagnostico. Assim a morphina exerce sobre o syndromo leucocytario uma acção de decrescimento dos seus respectivos indices, frisante e passageira, maxime para a actividade. *In vitro*, com soluções salinas encerrando morphina em taras muito fracas, os globulos brancos que se tinham encarregado de vacuolos erythrophilos ou incorporado leveduras, os expellem sob a influencia do alcaloide.

Nos individuos não mais morphinisados, senão morphinomanos, a tolerancia leucocytaria é frisante. Mede-na Achard, collocando os leucocytos em series de tubos que encerram soluções de morphina em taras decrescentes; aquella que permitte a manutenção maxima de um minimo de actividade dá a medida da leuco-sensibilidade á morphina. Esta pode ainda ser avaliada pelas leve-

duras phagocytadas quanto pelos vacuolos coraveis pelo vermelho neutro: a primeira destas technicas sendo talvez a mais precisa, a segunda mais simples.

A tolerancia leucocytaria é notavel para que se possa diagnosticar a morphinomania; é sufficientemente especifica para que se possa distinguir, máo grado o parentesco chimico dos dois alcaloides, o morphinismo do heroinismo e acompanhar a desmorphinisação. Esta tolerancia especifica persiste ainda após a suppressão da causa que a fizera nascer, atenuando-se de após. Em um asthmatico, citado por Achard, tratado durante varios dias por injecções de morphina, os seus leucocytos, delle, permaneciam pouco sensiveis, 15 dias após a suppressão do alcaloide, voltando á normal a sensibilidade, no fim de um mez.

Copiado effeito produz a heroina, deixando porém uma sensibilidade leucocytaria normal para a morphina e reciprocamente. Ha, pois, um leuco-diagnostico especifico, que se torna differencial, entre os dous alcaloides.

O costume especifico dos leucocytos aos venenos extende-se á scopolamina e á atropina.

Em uma mulher de 28 annos, observada por Achard, attingida de tisica cavernosa e que tinha recebido quotidianamente, desde um mez, 0,0002 a 0,0004 de chlorhydrato de scopolomina, por injecções hypodermicas, assim como 0,02 a 0,04 de chlorhydrato de morphina, a actividade leucocytaria *in vitro*, em um meio contendo $^1/_{200}$ de scopolamina, attingiu 0,46, emquanto era, em um simples morphinomano, de 0,02 e, em um individuo normal, nulla. Em um meio encerrando 1 ‰ de sulfato de atropina, a actividade leucocytaria de um tisico, egual-

mente observado por aquelle auctor, que absorvia quotidianamente, desde 10 dias, ½ milligramma de atropina, se elevava a 0,34, emquanto era somente do 0,03, antes do tratamento. Em um outro tisico, depois de 30 dias deste tratamento, ella attingiu 0,36, sendo de 0,04 antes.

Em uma mulher de cancro vesical, que tinha recebido em 3 dias, por via subcutanea, 0,004 de atropina, elevava-se a actividade a 0,56, sendo de 0,04 antes.

Em um individuo de catarata, a quem se faziam instillações quotidianas de 1 gotta de collyrio de atropina, desde um mez, a reacção leucocytaria se não modificava. A dose absorvida, explica Achard, era sem duvida insufficiente.

Leuco-prognostico

Se, tão assiduo de ensinamentos de valor inestimavel, concede á diagnose as multifarias applicações que vimos de indicar no desfile dessas linhas, o estudo da leucoactividade fornece ainda elementos de um leuco-prognostico, nas proposições que Achard formula:

1.ª A elevação da leuco-actividade e do poder leucoactivante dos humores, além da meta normal — é um signal de bom augurio.

2.ª Sua queda a nivel muito baixo é indicio certo de morte.

O gráo fatal, abaixo do qual está o — *lasciate ogni speranza*, é por Achard fixado na visinhança de 0,25. O mais baixo valor que elle encontrara, num doente, que não morrera, de syphilis grave com tenazes accidentes secundarios, era de 0,28 para a actividade. Mas, nos casos onde a morte era inevitavel, a queda parece

attingir niveis mui baixos, como trez, de poder leuco-activante reduzido a quase nada: 0.06, 0.04, 0.02, num diabetico comatoso, num tisico e num meningitico.

A queda do poder leuco-activante do serum é mais constante e mais significativa que a da propriedade cellular — a actividade. Compareçam a firmar esta asserção estes dous factos: em um caso de febre typhoide ambulatoria, que começara por signaes de broncho-pneumonia, o poder leuco-activante possuia um valor normal, até o momento onde os accidentes pulmonares pareciam se resolver; sobrevindo hemorrhagia intestinal abundante, houve prompta queda deste poder e o doente morria dous dias após. De egual passo, um caso de pneumonia com hepatisação cinzenta: a actividade descera muito pouco, o poder leuco-activante bruscamente e a morte se seguira.

Mas, um exemplo, sobre todos, firma o valor do leuco-prognostico pela queda do poder conservador: tendo M. Foix examinado preparações feitas com o sangue, retirado na ante-vespera da morte, de um doente attingido de meningite, afiançara, sem mais outros esclarecimentos, um prognostico fatal a breve trecho; mal o enunciava, sabia que o doente succumbira desde algumas horas.

O enfraquecimento da propriedade serica é para Achard relacionado com os dos fermentos, por ter, com M. Clerc, demonstrado que os poderes lipasico, amylolytico e antepresurante do serum, descem muito nas molestias mortaes, sendo a sua queda considerada como precursora da morte.

RESISTENCIA LEUCOCYTARIA

A par com as propriedades dynamicas dos leucocytos, se escalam outras, por vezes extremadas num frisante asynchronismo, ligadas ao seu estado physico e estructural, ditas passivas ou estaticas. A resistencia leucocytaria, de após os brilhantes trabalhos de Achard, a quem inteira prioridade cabe sobre tal estudo, enfileira-se neste grupo.

É um esforço reaccional dos leucocytos a manter caracteres adquiridos do seu patrimonio hereditario pessoal nas inaturaveis incidencias das desharmonias do meio, em um crescendo morphologico que lhes modela o coefficiente potencial de estructura: assim, mais frageis para a lucta, menos se lhes complica o enredo modelar do nucleo.

Bem se deprehende que, se a subjectividade do existir leucocytario é tão somente manifesta pela continuidade do seu contorno, pelos seus laços intraprotoplasmicos, como relação de equilibrio, objectivamente, não o é, senão por esses e pelos laços e *resonancias* da sua *ambiencia*.

O protoplasma é uma *orchestra*, uma *symphonia* e tambem admiravel *resoador*, no se empregar o dizer acustico de Felix Le Dantec [1]. De uma parte, impõe sua *resonancia* ao meio e o transforma e *assimila* até que se lhe pareça — é um *productor* de *sons* que faz *resoar* a ambiencia; doutra, se transforma até que se pareça ao meio — é um *resoador* de um *productor* de

(1) *Science et conscience.*

sons [1]. Da estreita correlação de dous factores—organismo e meio—resalta a vida—a *victoria* do *protoplasma-orchestra* sobre os *rythmos* da ambiencia [2].

Estando o plasma e os globulos, nos estados hygidos, em pressão osmotica de constante equivalencia, é de facil illação comprehender-se que a estabilidade e o equilibrio em ambos se mantem. Perturbado o meio quando hypo ou hypertonico, como nas soluções salinas artificiaes, transmuta-se a vida dos seres nelle immersos.

Decorrente das leis da desegualdade da pressão osmotica, ha uma progressão liquida intra e extra-hematica por travez da trama reticular lipo-proteica e a hemoglobinolyse faz-se. Não nos mettemos na destrama deste assumpto, senão diremos que o globulo vermelho era, até então, o elemento unico em que a resistencia elastica do reticulo á hydratação era medida.

No que tange aos leucocytos, á sua resistencia, a Achard, Lœper, Passeau e Ramond cabe a inteira prioridade sobre tal estudo. Não tão só sobre elles, como sobre outras diversas cellulas, verificaram estes auctores duas ordens de alterações artificiaes, de fórma e de estructura: umas, ditas *tonolyses*, quando produzidas *in vitro*, pela permanencia em soluções mais ou menos concentradas que o meio normal, diversificadas segundo que o liquido ambiente era hypo ou hypertonico e reparaveis, no emtanto, muita vez, essas alterações que incidem sobre a forma, pela estadia ulterior em solu-

(1) Le Dantec—*De l'homme à la Science.*
(2) Le Dantec—*De l'homme à la Science.*

ções equimoleculares de NaCl a $\Delta = -0°60$; outras, chamadas *toxolyses*, quando, em meios isotonicos, independentes de toda variação osmotica, as substancias toxicas produzem modificações somaticas, morphologicas e estructuraes das cellulas immersas, sem no emtanto sobre ellas exercerem effeitos de fixação histologica.

Com M. Feuillié procurou Achard medir o gráo de resistencia leucocytaria, segundo as modificações tonolyticas.

Nos seus primeiros ensaios, como meio artificial, usavam, servindo de liquido de prova, uma solução equimolecular de chlorureto de sodio e de uréa, cujo ponto cryoscopico era de — 0°60. As modificações que ahi soffriam os leucocytos eram frisantes e caracteristicas, maximé para os polymorphonucleares. Em 4 typos, que eram gráos de resistencia, escalavam-se as modificações artificiaes leucocytarias: tendencia ao desdobramento do nucleo; nucleo desdobrado, largo e pallido; nucleo quasi homogeneo, diffluente e irregular; detrictos nucleares informes, que apenas pouco visivel sombra figuravam.

Em seguida, com Louis Ramond, simplificara Achard esse processo, ao mesmo tempo que maior precisão e amplitude dava ás medidas dos gráos de resistencia. Empregaram, como liquido de prova, uma simples solução salina hypotonica, addicionada de citrato de sodio, cujo ponto cryoscopico era de — 0°20, assim composta:

Chlorureto de sodio—2,50 centigrs.
Citrato de sodio—2 grs.
Agua distillada—1.000 grs.

Este liquido sobre o precedente se avantaja por mais simples ser a preparar, melhor se conservar, permittir uma bôa centrifugação e deixar menos apparentes os globulos vermelhos, cuja trama lipo-proteo-hemoglobica se hydrata, diffundindo a hemoglobina.

A technica que nos fornece Achard sobre este assumpto, é lastimosamente omissa; assim, solvendo a estreiteza do seu referir, creamos modificações que, no desfile destas linhas, irão tendo cabida. O chlorureto de sodio usado deve de ser chimicamente puro; a solução—esterilisada na autoclave e conservada em frascos, senão em ampôlas, esmerilhados, para evitar que, pela evaporação, se modifique a sua concentração molecular, bem como o material empregado (pipetas, tubos de centrifugador), copiadamente egual deve passar pela esterilisação.

Convem que, desde já, digamos nos não utilisarmos, senão nos ensaios, dos tubos graduados dos centrifugadores manuaes communs: a razão resaltava de que, sendo relativamente largos os fundos de taes tubos, o pequeno deposito centrifugado se disseminava em flagrante empecilho; por seu peso ficando na camada superior os globulos brancos, muito delgada devia de ser esta; facil, pois, se torna comprehender o difficil de retiral-a. Empregamos tubos de vidro, que afilamos á chamma; conveniente guardadas, as pontas envoltas em algodão, operava-se a centrifugação no apparelho electrico, sem o receio de as partir.

Nesses tubos collocamos 6 a 8 c. c. do liquido hypotonico supra-mencionado, depois, após a picada do dedo, deixamos cair mais de uma gotta de sangue, agi-

tando e deixando permanecer meia hora na temperatura ordinaria. Seja dito de transito que, seguindo no começo das nossas pesquizas, a technica de Achard, que manda usar de uma só gotta de sangue, não obtinhamos resultado na contagem leucocytaria, ou porque nos fallecesse a maestria ou porque o diminuto deposito globular era insignificante para o espalhamento em laminas, onde a percentagem se pratica.

Findo aquelle lapso de tempo, centrifugamos o liquido, durante 10 minutos, no apparelho electrico. Na parte mais acclive dos tubos depositam-se os globulos vermelhos; sobre estes a camada mais tenue e clara dos leucocytos. Esta differenciação chromatica evidencia-se claramente nos individuos anemicos, como aquelles que constituem os nossos observados. Nos individuos normaes fôra para nós mais subtil o dichromismo; e a razão reponta de um phenomeno osmotico: nestes a ruptura da isotonia entre os meios intra e extra-hematicos, a hydratação do stroma reticular lipoproteico e a hemaglobinolyse consequente fazem-se por inteiro. O avesso dá-se, por uma quasi simil pressão, para o primeiro caso.

Após a centrifugação decantamos o liquido com uma pipeta, cuidadosamente, e, com uma outra capillar, aspiramos a camada superficial de leucocytos. Raro virão sós, os globulos vermelhos se lhes misturam.

Em laminas conveniente limpas estendemos o deposito aspirado, seccando-o rapidamente com o apparelho de chlorureto de calcio; fixamos durante alguns segundos com o liquido de Dominici-Lenoble assim composto:

Solucção saturada de bichlorureto de mercurio em alcool absoluto — 40 grs.
Tinctura de iodo frescamente preparada — 6 grs.

Coramos rapidamente, durante meio a um minuto, pela eosina usada para sangue e, em seguida, durante 5 a 10 minutos, pela hemateina de Mayer, cuja formula é:

Hemateina — 0,1 decigr.
Alcool — 5 grs.
Agua — 100 grs.
Alumen — 5 grs.

Quando, ao em vez de no sangue, se procura a resistencia leucocytaria nas serosidades, começa-se recolhendo-as em tubos, que contenham citrato de sodio, o que impede que a coagulação se dê, depois se opera, como indicadamente se acha acima.

Posta uma gotta de oleo de cedro sobre a lamina, é esta levada ao microscopio, adaptada a uma platina movel. As hemacias, se com a aspiração vieram de permeio, coram-se em vermelho pela eosina, bem como o protoplasma dos leucocytos, sendo o nucleo corado em azul.

A solução salina hypotonica produz modificações nucleares, frisantes e caracteristicas, nos leucocytos, mui semelhantes áquellas que são produzidas pelas soluções de uréa; dentre esses, os polymorphonucleares apresentam 5 typos, que são gráos de resistencia e não alterações de naturezas diversas: são caracteres adquiridos nas concessões inevitaveis da adaptação: vivem elles, habituam-se — «vivre c'est s'habituer, — la vie est un

compromis entre la tradition conservatrice et les influences révolutionnaires.» ([1])

E a prova flagrante desta verdade reponta incontrastavelmente em que se, em soluções de menos a menos concentradas, collocarmos uma mesma quantidade de sangue normal, veremos gradativamente augmentar a proporção das figuras de fraca resistencia, e se, em soluções isotonicas, collocarmos os leucocytos, não tardam elles ás primitivas formas, por maneira que ao gráo minimo de resistencia se poderá considerar como o minimo de hereditariedade inviolada.

Segundo sua resistencia, os polymorphonucleares soffrem pois, sob a acção do liquido hypotonico, uma gamma de modificações, conforme sua fragilidade estructural, no qual os lobos do nucleo se fundem progressivamente, de mais a mais, menos se complicando o enredo modelar, ou mesmo tendendo a desapparecer pouco mais ou menos completamente.

Assim, no gráo mais forte de resistencia, que se designa sob o nome de resistencia quinta (R 5), o nucleo do polymorphonuclear conserva os caracteres morphologicos habitudinariamente conhecidos; figura o leucocyto um elemento pequeno, no dizer de Achard, em contraste frisante, por vezes, com o que temos observado. Medimos os diametros de um sem conto destes globulos, achando, respectivamente, dimensões que se extremam entre 17,0 e 8,5 da micra, para aquelles de maior e de menor volume, e uma media de 14,5 da micra.

---

(1) Le Dantec — *La lutte universelle.*

O nucleo dos globulos desta resistencia é nitidamente corado e plurilobado, com 4,5 e 6 divisões, pouco volumosas e unidas entre si por filamentos chromaticos delgados. Em farta copia de typos que temos observado, não lobrigamos esses filamentos: os varios lobos eram francamente separados, sem hyphens chromaticos que os unissem. A disposição desses lobos nucleares affecta por vezes formas que diversificam, em ligeiros ancenubios, da forma em S e da descripção que nos fornece Achard sobre este typo de resistencia leucocytaria. A mais communmmente por nós observada fôra a que denominamos de *rosacea*, pelo enredo dos lobos á guisa das petalas de uma rosa. (Vêde a gravura)

No gráo immediato de resistencia (R 4), confundivel, por vezes, pelos mal avisados, com o que acima tracejamos, o nucleo é menos contornado, mais volumosos, menos corados e menos numerosos os seus lobos (2 a 3), encurvados em S ou C e unidos por mais curtos e espessos filamentos.

A variedade mais frequente deste typo por nós verificada fôra a que, pela sua parecença, denominamos *em ampulheta:* os dous lobos rectilineos ou ligeiramente encurvados em angulo apresentavam na parte mediana uma delgada constricção.

No gráo de resistencia ainda menor, (R 3) o nucleo forma um filamento inteiriço, cylindrico, rectilineo ou apenas encurvado, pallido e vacuolado. Este filamento apresenta por vezes uma constricção mediana, menos umas apparente no emtanto que a da variedade que precede.

No segundo gráo de resistencia (R 2), o nucleo é,

pelo avesso, arredondado, como o de um mononuclear, reconhecivel, no entanto, por ter aquelle o protoplasma roseo, ao contrario deste que é incolor ou apenas tincto.

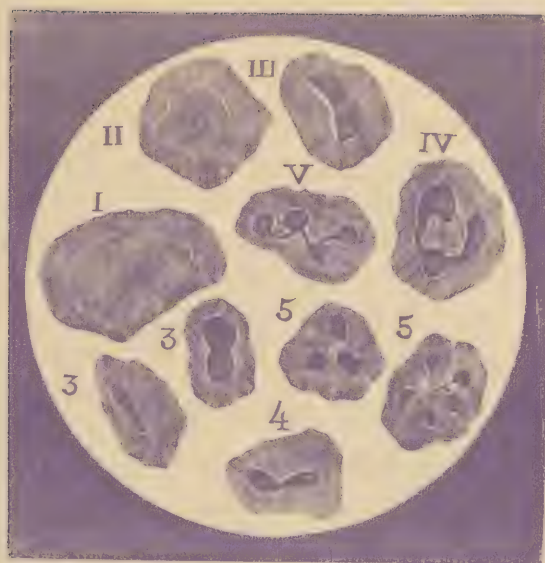
Emfim, no gráo mais fraco de resistencia (R 1), o polymorphonuclear figura apenas uma sombra cellular; não se reconhecem senão detrictos nucleares, adherentes ás porções de protoplasma, que mal se distinguem.

Os lymphocytos são menos frageis que os polymorphonucleares e entre as modificações produzidas pela solução salina--hypotonica, distinguem-se trez typos.

No gráo maximo de resistencia (R 3), o elemento é pequeno, seu nucleo de homogeneidade perfeita, bem corado, contornado por delgada orla protoplasmica, tincta em vermelho; é o lymphocyto que communmente se observa nas preparações de sangue corado.

No gráo médio (R 2), o nucleo é menos homogeneo e volumoso e o protoplasma mais extenso e bem visivel.

No gráo minimo (R 1), o nucleo é mais extenso, irregular e vacuolado; o protoplasma é rôto ou ausente. Por vezes, a confusão se dá entre estes lymphocytos alterados e o médio mononuclear normal, que póde ter as mesmas dimensões, mas que se distingue por seu nucleo bem nitido, bem corado, assim como por seu protoplasma largo, regular e bem visivel.

Em geral, em uma mesma lamina de sangue que se examina, os polymorphonucleares apresentam varios gráos de resistir, por maneira que, para avaliar a resistencia global destes elementos, se faz precisa a somma dos diversos gráos de resistencia parcial. Assim, para obtel-a, procedia Achard, depois de contar 500 globulos, fazendo a percentagem dos polymorphonucleares que

I. II. III. IV. V. Typos de resistencia dos polymorphonucleares, segundo Achard.

3. 3. 4. 5. 5. Variantes mais frequentes destes typos por nós observadas.

correspondiam a cada typo de resistencia, depois multiplicava o numero encontrado por aquelle que exprimia o gráo de resistencia e addicionava finalmente todos os numeros assim obtidos.

Porem, por ser mais vantajoso, aconselha elle relacionar os resultados a 100 e multiplicar as resistencias parciaes pelo numero que exprime cada resistencia e dividir por 5 a somma encontrada.

Convenhamos em um exemplo para maior clareza do referir. Supponhamos que achassemos estes numeros para cada variedade de resistencia dos polymorphonucleares:

R I = 1
» II = 3
» III = 7
» IV = 38
» V = 51

Multiplicando estes coefficientes pelo numero representativo de cada resistencia, temos: $1 \times 1 = 1$; $3 \times 2 = 6$; $7 \times 3 = 21$; $38 \times 4 = 152$; $51 \times 5 = 255$. Fazendo-se a addição: $1 + 6 + 21 + 152 + 255 = 435$, que, dividido por 5, dá 87, que representa a resistencia total dos polymorphonucleares.

Para medir-se a resistencia geral dos lymphocytos segue-se o mesmo processo, com a só já prevista variante de dividir por 3 (coefficientes de resistencia dos typos lymphocytarios) a somma das resistencias parciaes.

Nos individuos normaes, a resistencia geral dos polymorphonucleares é habitualmente visinha de 70, segundo affirma Achard.

Procurando uma media, nos individuos normaes, que se tornasse criterio para as nossas deducções encontramos 77,7. Dado, embora, o devido desconto da imperìcia, pelo nosso noviciado na pratica destas pesquizas, esta media approxima-se muito da que nos fornece esse distincto mestre como cifra normal. Procurando indagar, pela carta que lhe escrevemos, das occillações em que se extrema esta medida normal, não obtiveramos a delucidação precisa, como se evidenciará da leitura da sua honrosa resposta que estampamos.

Servindo o liquido hypotonico do meio artificial para a medida da resistencia leucocytaria, o seu augmento ou diminuição della não será, de um certo modo, funcção das qualidades do plasma sanguineo, onde viviam os leucocytos até o momento do exame?

Para estabelecer, respectivamente, a influencia que tem esse liquido nas modificações leucocytarias e aquella devida ás qualidades humoraes, procuraram Achard e Benard o *poder leuco-conservador dos humores*, isto é, a influencia que o sangue e as serosidades pathologicas exercem, sobre a resistencia dos leucocytos, medida pela solução hypotonica.

O principio deste methodo, consiste, em verificar as modificações que soffrem os leucocytos de um individuo normal, depois da permanencia, em um meio onde entram, em partes eguaes, o soro physiologico citratado e o serum do doente. Como a agua salgada physiologica nenhuma modificação produz sobre a estructura dos leucocytos normaes, toda a fragilidade observada implica uma influencia nociva do humor pathologico.

Procedemos deste modo nas nossas pesquizas:

Com uma seringa de Luer, conveniente esterilisada e feita a asepsia reclamada da parte, fizemos uma puncção na veia mediana cephalica dos nossos observados, retirando sangue sufficiente por 2 c.c. de serum. Depois, nos tubos afilados, por nós usados, procedemos a centrifugação e, quando bem limpido o serum, recolhemos 2 c.c. e mais egual volume da agua salgada citratada, collocando-os em outro tubo, onde deixamos cahirem 2 gottas de sangue de individuo normal.

Deixando permanecer em repouso, durante uma hora, na temperatura ambiente, novamente, em seguida, centrifugamos, submettendo o deposito ao processo da resistencia, segundo a technica descripta.

Um outro exame fizemos com o sangue do mesmo individuo doente, que nos fornecera o serum, copiadamente como para a pesquiza da resistencia leucocytaria. Depois da contagem de 100 polymorphonucleares para cada qual dos dous exames, fizemos a divisão conforme manda Achard:

$$\frac{\text{resistencia depois da acção do humor pathologico}}{\text{resistencia medida directamente}}$$

que dá o *indice do poder leuco-conservador do humor examinado.*

Se bem que a resistencia e a actividade leucocytarias sejam independentes nas suas variações pathologicas; que não haja, em geral, exacto synchronismo entre ambas, na successão dos symptomas e marcha geral dos processos morbidos, para evitar reditas damos de conjuncto as modificações do syndromo, observadas

por Achard, Raymond e Henri Bénard. Assim, *in vitro*, a stovaina e a cocaina enfraquecem os respectivos indices das propriedades leucocytarias, mesmo quando usadas em taras muito fracas ($\frac{1}{200}$ ou $\frac{1}{100}$). Dá-se de egual passo com os vapores de bromureto de ethyla. *In vivo*, no curso da anesthesia rachidiana pela stovaina, não se modificam os supracitados indices, o que, pelo avesso, se dá com a rachicocainisação em fortes doses, para actividade.

Em uma mulher, cuja anesthesia, feita com o ether, tinha sido muito prolongada, a actividade leucocytaria se tornara, no fim da inhalação, quase nulla.

O chloroformio exerce sobre o syndromo leucocytario uma frisante acção de deperecimento que, sobre ser duradouro, attinge ao terço ou quarto do valor normal, ou mesmo torna a actividade abolida, como em um caso por Achard citado, onde a anesthesia tinha sido prolongada por mais de uma hora.

Este enfraquecimento das propriedades leucocytarias activas e passivas não é senão passageiro, porém se o encontra ainda durante 6 a 12 horas após o despertar do chloroformisado. Resalta, pois, á evidencia a lentidão relativa com que, apezar da rapidez da sua acção, os anesthesicos se eliminam; reponta, á justeza, destes experimentos, o interpretar da genese de certos accidentes observados de seguida á anesthesia e da acção, durante o somno cirurgico, que os anesthesicos exercem sobre todo o organismo, até sobre cellulas subtraidas a toda a influencia directa do systema nervoso.

A intensidade desses effeitos, sua persistencia durante varias horas e as consequencias que dahi resultam para

o organismo contra os venenos e os microbios, podem levar a comprehender o desenvolvimento de certos accidentes post-operatorios, taes como os de origem respiratoria e digestiva.

Como as propriedades correlactas do serum não são, ao mesmo tempo, diminuidas de egual modo que as cellulares, pensa Achard que os anesthesicos (chloroformio e ether) se fixam sobre os leucocytos.

A asphixia no ar confinado, obtida fazendo respirar uma cobaya, sob uma campanula, durante 3 horas, produzira uma grande diminuição da resistencia, ao mesmo tempo que augmentara a actividade. Este resultado pode ser, segundo Achard, approximado do que elle observara na dyspnéa asystolica e na estase artificial, no homem. Convem notar em que esses effeitos não são exclusivamente devidos a influencia do gaz carbonico, sobre os leucocytos, por isso que, *in vitro*, este gaz, mergulhado em um liquido que encerre globulos brancos, diminue, pelo avesso, a actividade.

A toluydene-diamina, em dose mortal, augmentara ligeiramente a resistencia leucocytaria, contrario a um resultado precedentemente observado. Com doses mais fracas, tornara-se gradualmente mais forte do 1.° ao 6.° dia; a actividade permanecera estacionaria ou apenas augmentada.

De uma maneira geral, a resistencia leucocytaria diminue durante a molestia e eleva-se mais ou menos antes ou durante a cura. Assim a infecção eberthiana, provocada pela inoculação no peritoneo do coelho, enfraquecia, a principio, a resistencia no 1.° dia, depois, a

pouco e pouco, augmentava, sem attingir, ainda no 10 dia, o gráo primitivo. A actividade, dobrada no dia seguinte, gradualmente diminuira nos consequentes.

Na febre typhica de forma regular a resistencia parece a principio soffrer uma passageira diminuição; nas formas curtas, talvez se mantenha muito forte, como um caso abortivo, de 8 dias de duração. Ao contrario, em um caso de recaida, a resistencia enfraquecida no inicio, segundo a regra, não augmentava durante o declinio do primeiro ataque, porém enfraquecia ainda na occasião da recaida; sómente na convalescença definitiva ella se elevara francamente. « Ainsi, pendant la période d'apyrexie intercalaire qui dura neuf jours, cette réaction morbide témoignait que, contrairement aux prévisions de la clinique, l'organisme n'avait pas définitivement triomphé de l'infection. Mieux donc que la température et l'ensemble des symptômes, la courbe de la résistence leucocytaire indiquait la persistence du danger. » (Achard)

A infecção staphylococcica dá a regra geral da resistencia: deminuição no começo e actividade mais forte, depois, volta á normalidade.

Um caso de infecção accidental em um diabetico dá um exemplo frisante das variações cyclicas da resistencia: um surto de lymphangite aguda, com febre, vinda de um mal perfurante plantar, determinou a queda passageira, durante alguns dias, da resistencia; depois, sua ascenção. Neste caso, por um graphico que temos de sob a vista, a curva da resistencia, actividade e poder leuco-activante seguem num parallelismo discordante da descida thermica.

O mesmo exemplo offerece um caso de pneumonia: a resistencia muito forte até o 5.° dia, diminue até o 7.° para se elevar no 9.° e 10, onde a apyrexia era completa; a actividade, fraca no 3.° e 5.° dias, augmenta até o 9.° para seguir á normal até 12.°. Os poderes leuco-conservador e leuco-activante evoluem, neste caso, da mesma maneira que as propriedades cellulares.

Na pneumonia a resistencia parece elevar-se durante a pyrexia, tendo soffrido talvez uma diminuição inicial, difficil de verificação, por isso que os doentes foram observados após o 2.° ou 3.° dia de molestia.

Convém notar que, em um caso irregular de surtos successivos, ella diminuira apezar dos esbôços da defervescencia e não subira francamente senão na convalescença definitiva; indicava ainda a imminencia do perigo.

Em um caso de meningite cerebro-espinhal, terminado pela morte, apezar das injecções do serum especifico: em um traçado, que temos ante a vista, as recrudescencias successivas da resistencia, correspondem a diminuições da actividade e do poder leuco-activante, cujas quedas a niveis muito baixos prenunciaram a morte, como alhures memoramos.

Achard tem encontrado valores diminuidos da resistencia em 2 casos de erysipela terminados pela morte, em um de sarampão sem complicação, em um de meningite tuberculosa, pyohemia staphylococcica mortal, anuria por nephrite chronica. Em 2 chloroticos, a resistencia leucocytaria era pouco elevada e não se modificara pelo tratamento ferruginoso e repouso; em um de hemoglobinuria paroxistica, era egualmente a resis-

tencia muito fraca antes do accesso, diminuindo muito durante este.

A leucemia, pela superabundancia de leucocytos pertencentes a categorias differentes que ella provoca, apresenta indices dispares da resistencia: 67 a 88 em dous casos de leucemia myeloide; 87 em uma lymphatica e 75 em uma aguda com predominancia de homeomorphonucleares.

Os polymorphonucleares, nas serosidades pathologicas, ainda que offereçam, pelos methodos ordinarios, toda a apparencia de integridade, têm maior fragilidade que os do sangue, emquanto os homeomorphonucleares, pouco activos neste liquido, augmentam esta propriedade nas serosidades. A passagem nestes liquidos dos globulos brancos do sangue faz, em geral, que a resistencia diminue e augmente a actividade; os leucocytos dos derramamentos, levados ao plasma sanguineo do mesmo doente, de egual passo, são mais activos e menos resistentes.

A resistencia leucocytaria nos derramamentos pathologicos é geralmente boa, maximé nos liquidos serofirinosos; no pus é muito fraca.

Nos pleurizes tuberculosos a resistencia lymphocytaria cresce a principio, decresce de seguida, ou permanece estacionaria.

Na meningite tuberculosa os lymphocytos do liquido cephalo-rachidiano eram pouco resistentes em um doente e muito em outro; a injecção rachidiana do collargol diminuira a resistencia dos polymorphonucleares.

Em um abcesso staphylococcico, a injecção desse agente augmentava a resistencia dos leucocytos.

Por vezes ha um parallelismo muito exacto entre a resistencia e o poder leuco-conservador do serum. Assim, se bem que bosquejadas apenas estas pesquizas, ha, como de egual passo para aquella, uma elevação deste poder no declinio das molestias agudas: pneumonia, rheumatismo, febre typhica. Esta mutua dependencia das qualidades humoral e cellular torna-se algo dissimil: em um caso de peritonite por perfuração de um abcesso da trompa a resistencia era bôa (63), emquanto o poder leuco-conservador muito diminuido (0.41).

Em um caso de uremia secca, de marcha lenta, e terminado pela morte, a dissociação da resistencia, que augmentava progressivamente e da qualidade humoral, que descia, era frisante. «Cette elevation de la résistence, explica Achard, est due sans doute à ce que la concentration exagérée du plasma sanguin entrainait celle du suc intracellulaire des leucocytes qui, par suite, se laissaient moins altérer par le liquide hypotonique employé pour l'epreuve de la resistance. Quant au pouvoir leuco-conservateur de sérum, son abaissement s'explique sans peine par la présence de produits toxiques. Mais un fait curieux est survenu: la veille et le jour de la mort, ce pouvoir s'est relevé: probablement parce que l'excès de la concentration moleculaire de ce sérum (qui congelait alors à—0°82) accroissait aussi, mais dans de moindres proportions, cependant, que tout á l'heure, celle du suc des leucocytes normaux employés pour la détermination de l'indice.»

Não atinamos, por maior que fosse o nosso empenho, com a primeira das explicações do sabio professor Achard e que vem a ser—o *augmento* da resistencia pelo *augmento* da *concentração* do *suco intra-cellular dos leucocytos*. Tão somente a egualdade de pressão entre o meio e o leucocyto, onde as incidencias desse sobre este se contrabalançam ou se anullam, explica a elevação da resistencia: maior a concentração do globulo branco pela concentração do plasma que o banha, mais lhes imprimem modificações as inaturaveis desharmonias do liquido hypotonico e menor a resistencia.

A mathematica fornece-nos em seus symbolos a demonstração a mais não cabal desta verdade:

— — = +

+ — = —

In vivo e *in vitro* a presença da bile parece augmentar o poder leuco-conservador. Em um caso de ictericia grave e em 2 pneumonicos ictericos havia elevação deste poder. Em um destes ultimos doentes, segundo um graphico que temos presente, a resistencia descia a 60, emquanto aquelle sobrexcedia a 0.70, no dia da morte; a actividade e o poder leuco-activante, parallelos, desciam além de 0.50, neste mesmo dia.

Nos derramamentos pathologicos o poder leuco-conservador segue, ás vezes, as variações successivas de resistencia: caso de pleuriz, de meningite cerebro-espinhal, de peritonite tuberculosa.

No pus de um pyopneumothrax enkystado, apezar da elevação desse poder (0.84) os polymorphonucleares se alteraram, reduzidos a sombras cellulares. Em um caso de congestão pleuro-pulmonar, a resistencia lym-

phocytaria pleral descia e o poder subia; o inverso, em uma tuberculose aguda da pleura: a resistencia era de 32 e o poder de 0.94.

Em um caso de meningite cerebro-espinhal, mortal, depois de injecções rachidianas de serum de Flexner, o poder leuco-conservador do liquido cephalo-rachidiano era elevado, durante os ultimos 15 dias da molestia.

Este serum, como o do cavallo conservam muito bem a resistencia leucocytaria, segundo affirma Achard.

Depois de separadamente termos posto, ao de sob as vistas, as propriedades leucocytarias passivas e activas, lancemos uma de conjuncto, comparando os resultados das variações, em um mesmo processo morbido, do que chamamos o syndromo leucocytario — vitalidade, resistencia e actividade. Já alhures deslindamos o asynchronismo, no sangue, destas ultimas; de extremada independencia mais se mostram nos derramamentos pathologicos. Compareçam *ad instar* o caso do pyopneumothorax, onde de 27.6 a resistencia, a actividade se elevava a 2.10, e o outro do pus da urethrite gonococcica, onde, inactivos os polymorphonucleares (0.02), eram muito resistentes (67). A solidez da estructura allia-se por vezes á preguiça funccional e a fragilidade anatomica á actividade physiologica.

Entre a vitalidade e resistencia venha á baila um exemplo: um liquido de meningite de streptococcos e staphylococcos associados encerrava 93 % de polymorphonucleares mortos, cuja resistencia era de 61.4.

Um reactivo fixador como o formol, explica o facto Achard por este exemplo, que mata a cellula, torna-a,

no emtanto, muito resistente a agentes physicos, quaes os liquidos hypotonicos, cujo seria funesto o effeito ao elemento normal. E, com menos brutalidade, um meio, carregado de productos nocivos que envenenam lentamente as cellulas, não pode diminuir a vitalidade sem lhes quebrar o arcabouço?

Não são por vezes solidarias as propriedades humoraes e cellulares. Se certas observações garantem a concordancia entre o poder leuco-conservador do serum e a resistencia e entre o leuco-activante e a actividade, outras bem delatam as variações respectivas, exactamente asynchronas.

No sangue e nas serosidades diverso se comportam as propriedades leucocytarias. As condições mesologicas, mais uniformes á vida dos leucocytos, no *circulus* sanguineo e diversificadas, nos liquidos extravasculares, dão a genese delucidativa do facto observado.

Resistencia dos polymorphonucleares na ankylostomose

Destacar do valioso acervo das pesquizas do professor Achard qualquer cousa por elle não descripta nem estudada, que fosse muito nossa e personalissima contribuição, sem ambições de formular criterio de positividade nas suas generalisações, pelo minguado archivo de provas que lhe nós demos; applicar á ankylostomose, de assiduo entre nós conhecida, o estudo do syndromo leucocytario — digamos cujo foi o movel destas paginas exalviçadas de valor, sem a abundancia esmoler de observações a que nos não houve força a vencer empeços.

E estes: a falta de camara humida para o exame da vitalidade dos leucocytos; o surprehendermos casos donde verminoses outras se excluissem e da associação frequente do impaludismo independessem, a par com o delicado manejo da technica da resistencia, por vezes desanimadoramente falha de resultados — confessam algo do reduzido archivo das nossas observações.

Sobre ellas, para o cyclo dispar dos indices da resistencia leucocytaria, tresbordando, no seu evolver, a meta primitiva, a despeito do manifesto melhorar destes doentes, que a hematimetria, a mais não inconteste, revelara, — em um, sobrelevado aquelle até sua sahida, em outro, diminuido da linde inicial, — não lobrigamos a causa explicativa, senão por esta que o ousio nosso leva a que digamos: os globulos formados na genese leucocytaria ou influenciados pelos meios therapeuticos postos á baila, — quando collocados nos meios hypotonicos, a nocividade destes incidia perturbadoramente

sobre aquelles, pela sua novicidade ou por influencia therapeutica; a pouco e pouco, porem, sendo libertos os *ankylostoma* pela medicação thymolada antihelmintica, a resistencia daquelles globulos ia tocando a ilharga da normalidade.

A hypothese, ficamos, tem algo de cabida. Que se não diga da fallencia da verdade nos nossos exames feitos. Attesta o seu valor a dupla contagem por vezes procedida na mesma prova de sangue, onde, a variação diminuta nos seus indices, é já infallibilidade.

C. M. 12 annos, solteiro, branco, residente em Sant'Anna, natural da Bahia. Entrou para o Hospital a 20 de Julho de 1910, indo occupar na Enfermaria S. Vicente o leito n. 8.

Observação I.

a) Ovo-helmintoscopia: ankylostomum [1] e ascaris lombricoides (abundantes), trichocephalus dispar e schistosomum mansoni (um).

b) Hematimetria:

Erythrocytos	1.426.000 1.457.000
Leucocytos	8.060
Hemoglobina	10 %
Relação globular	$\frac{1}{176}$

c) Formula leucocytaria:

Polymorphonucleares neutrophilos	67.2 %
Polymorphonucleares eosinophilos	13.2 %
Labrocytos	0.2 %
Mononucleares	2.6 %
Lymphocytos grandes	3.6 %
Lymphocytos pequenos	12.6 %
Formas de transição	0.6 %

Em 23 de Julho.

---

(1) Dada a predominancia, entre nós, da variedade de Stiles (92,8 %) sobre a de Dubini (7,1 %) provavelmente, porque não verificamos, pertenciam estes ovos a primeira.

d) Resistencia leucocytaria dos polymorphonucleares:

R I—5 . . . .
R II—6 . . . . . .
R III—24 . . . . { =422=84.4 (resistencia total)
R IV—112 . . . .
R V—275 . . . . Em 24.

Observação II.

e) Ovo-helmintoscopia: ankylostomum, ascaris lombricoides e trichocephalus dispar.

f) Resistencia dos polymorphonucleares:

1.° exame:

R I—1 . . . .
R II—4 . . . . . .
R III—9 . . . . . { =266=93.2
R IV—72 . . . .
R V—380 . . . .

2.° exame:

R I—5 . . . .
R II—0 . . . . . .
R III—3 . . . . . { =460=92
R IV—72 . . . .
R V—380 . . . .

g) Poder leuco-conservador:

1.° exame:

R I—8 . . . .
R II—2 . . . . . .
R III—3 . . . . . { =454=90.8
R IV—36 . . . .
R V—415 . . . .

2.° exame:

R I—4 . . . .
R II—2 . . . . . .
R III—9 . . . . . { =465=93
R IV—60 . . . .
R V—390 . . . .

Indice do poder . . . . { 0.99 / 0.98 }

Em 6 de Agosto.

Observação III.

h) Resistencia dos polymorphonucleares:

R I—0 . . . .
R II—10 . . . . . .
R III—27 . . . . { =447=89.4
R IV—80 . . . . Um dia após a medicação thymolada.
R V—330 . . . . Dia 15 de Setembro.

Observação IV.

i) Ovo-helmintoscopia-positiva:

j) Resistencia leucocytaria:

R I—1 . . . .
R II—8 . . . . .
R III—30 . . . . } =461=92.2
R IV—72 . . . .
R V—350 . . . . Dia 26. Dois dias após a medicação thymolada.

Observação V.

k) Resistencia leucocytaria:

R I—0 . . . .
R II—6 . . . . . .
R III—6 . . . . . } =452=90.4
R IV—140 . . . .
R V—300 . . . . Dia 9 de Setembro

l) Ovo-helmintoscopia: ankylostomum, ascaris e trichocephalus (pouco abundantes).

Observação VI.

m) Resistencia dos polymorphonucleares:

R I—0 . . . .
R II—14 . . . . . .
R III—42 . . . . } =429=85.8
R IV—88 . . . .
R V—285 . . . . Dia 20 de Setembro

Observação VII.

n) R I—4 . . . .
R II—18 . . . . .
R III—48 . . . . } =402=80.4
R IV—72 . . . .
R V—260 . . . .

o) Hematimetria:

Hemacias	5.766.000
Leucocytos	8.060
Hemoglobina	70 %
Relação globular	$\frac{1}{715}$

p) Ovo-helmintoscopia—negativa.

Em 10 de Outubro de 1910.

P. A. C. 12 annos, solteiro, branco, natural de Villa-Nova, Bahia. Entrou para o Hospital a 25 de Julho de 1910, indo occupar na Enfermaria S. Vicente o leito n. 13.

Observação I.

a) Ovo-helmintoscopia: ankylostomum, trichocephalus dispar e ascaris lombricoides.

b) Hematimetria:

Erythrocytos	1.419.800
Leucocytos	4.340
Hemoglobina	30 %
Relação globular	$\frac{1}{327}$

c) Formula leucocytaria:

Polymorphonucleares neutrophilos. . .	61.8 %
Polymorphonucleares eosinophilos. . .	8.0 »
Labrocytos.	0.0 »
Mononucleares	0.6 »
Lymphocytos grandes	2.6 »
Lymphocytos pequenos	26.4 »
Formas de transição	0.4 »
Myelocytos basophilos	0.2 »

Dia 29 de Julho.

d) Resistencia dos polymorphonucleares:

R I—4 . . . . . .
R II—8 . . . . .
R III—21 . . . . . =422=84.4 (resistencia total)
R IV—84 . . . .
R V—305 . . . . Dia 30.

Observação II.

e) Ovo-helmintoscopia: ankylostomum, trichocephalus dispar e ascaris lombricoides.

Dia 9 de Agosto.

f) Resistencia leucocytaria dos polymorphonucleares:

R I—0 . . . . . .
R II—10 . . . . .
R III—9 . . . . . =438=87.6
R IV—164 . . . .
R V—255 . . . .

g) Poder leuco-conservador:

R I—5 . . . . . .
R II—4. . . . . .
R III—12 . . . . =463=92.6
R IV—12 . . . .
R V—430 . . . .

Indice do poder leuco-conservador=1.0

Dia 10.

Observação III.

h) Resistencia dos polymorphonucleares:

R I—o	
R II—2	
R III—3	=415 89
R IV—200	
R V—240	Dia 15

Observação IV.

i) Ovo-helmintoscopia: ankylostomum e ascaris.

j) Resistencia leucocytaria:

1.° exame:

R I—o	
R II—8	
R III—39	437—87.4
R IV—100	
R V—290	

2.° exame:

R I—1	
R II—6	
R III—18	435 87
R IV—160	
R V—250	Dia 24 (um dia após a medicação thymolada).

Observação V.

k) Ovo-helmintoscopia: ankylostomum (raros ovos) e trichocephalus.

l) Resistencia dos polymorphonucleares:

1.° exame:

R I—o	
R II—6	
R III—18	=466=93.2
R IV—52	
R V—390	

2.° exame:

R I—o	
R II—6	
R III—24	=471=94.2
R IV—16	
R V—425	Dia 28 de Agosto.

m) Hematimetria:

Hemacias	4.203.600
Leucocytos	7.440
Hemoglobina	70 %
Relação globular	$\frac{1}{565}$

Em 29 de Agosto de 1910

PROPOSIÇÕES

PROPOSIÇÕES

HISTORIA NATURAL MEDICA

I—O ankylostomum é um nematoide nemathelmintico.

II—Existem duas variedades que fazem *habitat* no intestino humano.

III—A primeira descoberta por Angelo Dubini; a segunda por Wardell Stiles.

CHIMICA MEDICA

I—O NaCl mantem o equilibrio de tensão intra e extra-leucocytaria.

II—Os meios hypotonicos artificiaes imprimem uma gamma de modificações nos nucleos dos leucocytos.

III—Maior a desconcentração do plasma, maior a resistencia destes.

HISTOLOGIA

I—O polymorphonuclear neutrophilo é adaptado ás fortes destruições.

II—Existem sobretudo nos meios de toxidez elevada.

III—O eosinophilo, mais fragil, é mais sujeito ás leucocytolyses.

PHYSIOLOGIA

I — Nas molestias em que predomina a hypergenese eosinophila não deperece em grande monta a phagocytose.

II — Effectua-se esta á conta dessa variedade quanto da neutrophila.

III — Ha certa compensação na lucta contra as infecções.

ANATOMIA E PHYSIOLOGIA PATHOLOGICAS

I — As modificações cytolyticas por soluções salinas hypo ou hypertonicas denominam-se *tonolyses*.

II — *Toxolyses* são as produzidas por toxicos, em meios isotonicos.

III — Atenuam-se, por vezes, os effeitos das primeiras.

ANATOMIA MEDICO-CIRURGICA

I — No plano vasculo-nervoso sub-aponevrotico da região do cotovello caminha a arteria humeral.

II — O nervo mediano segue-lhe para dentro.

III — O tendão e a expansão dos biceps formam-lhes a gotteira de passagem.

MATERIA MEDICA PHARMACOLOGIA E ARTE DE FORMULAR

I — A associação medicamentosa é um valioso recurso.

II — Exige conhecimentos varios por parte de quem formula.

III — As incompatibilidades são o seu maior escolho.

BACTERIOLOGIA

I — Nenhum orgão offerece um contacto tão extenso á toxina quanto o hematico.

II — Vinte e cinco mil milhares de hemacias livres apresentam uma superficie de 3.200 metros quadrados.

III — A toxina diffundida no *circulus* sanguineo embebe esta extensão.

ANATOMIA DESCRIPTIVA

I — A veia mediana bifurca-se na região do cotovello em mediana basilica e cephalica.

II — A primeira repousa sobre a expansão aponevrotica do biceps.

III — O nervo cutaneo interno passa-lhe por diante.

OPERAÇÕES E APPARELHOS

I — Na phlebotomia da mediana basilica ha o risco de serem lesados o nervo e a arteria.

II — Deve-se preferir a mediana cephalica.

III — Se esta é menos accessivel, comporta menor receio.

PATHOLOGIA CIRURGICA

I — Os leucocytos constituem a maior parte dos elementos da suppuração.

II — A sua vitalidade e resistencia ahi são em geral diminuidas.

III — Os globulos mortos são sempre polymorphonucleares.

CLINICA PROPEDEUTICA

I — Á lista dos processos de diagnostico da tuberculose comparece a reacção leucocytaria de Achard.

II — Entre inconvenientes e não especificidade de muitos sobrexcede esta em vantagens.

III — A messe de observações garante o seu valor.

CLINICA PEDIATRICA

I — A ankylostomose é frequente na infancia.

II — A facilidade á infecção é sua causa explicativa.

III — Dá-se essa *per os* ou pela pelle.

CLINICA CIRURGICA (2.ª cadeira)

I — A extirpação parcial dos neoplasmas deixa uma reacção aos extractos cancerosos.

II — O principio da leuco-sensibilidade existe ainda no organismo.

III — A natureza da neoplasia empregada para o extracto favorece, de certo modo, a reacção.

CLINICA OBSTETRICA E GYNECOLOGICA

I — A medida da leuco-actividade serve de criterio ao diagnostico da gravidez.

II — Sobrelevada, firma-se a positividade diagnostica.

III — No curso do 2.° mez já apparece a reacção.

OBSTETRICIA

I — Nos recemnados ha augmento da leuco-actividade.

II—O principio que entretem a reacção parece se transmittir ao feto.

III—Rapido porém é o decremento reaccional.

CLINICA OPHTALMOLOGICA

I—A vesicula caracterisa a keratite phlyctenular.

II—Resulta ella do accumulo de leucocytos entre o epithelio corneo e membrana de Bowman.

III—São ahi levados pela circulação ou seguem o plexo nervoso sub-epithelial.

PATHOLOGIA MEDICA

I—O sopro da insufficiencia aostica pode ser contemporaneo da diastole, systole ou inexistir.

II—Explica a genese da segunda a hypertensão arterial.

III—Caracterisa a terceira o choque *en dôme*.

THERAPEUTICA

I—Os leucocytos são vectores de medicamentos.

II—Estes seguem as suas migrações no organismo.

III—Fixam-se sobre os pontos lesados, exercendo a acção reparadora.

CLINICA PSYCHIATRICA E DE MOLESTIAS NERVOSAS

I—Uma leucocytose pode existir por influencias psychicas.

II—Provaram-no Heyerdahl e Hasselbalch por

hematimetrias feitas, em determinados intervallos, em individuos submettidos a intervenção cirurgica.

III — A emoção deste momento, provocando tachycardia, engendrara a hyperleucocytose.

HYGIENE

I — A rua é o logar dos escandalos hygienicos.

II — A agitação das poeiras pela varredura a secco é meio assiduo da propagação de molestias.

III — «Escarrar na rua é fazel-o na bocca do visinho».

CLINICA SYPHILIGRAPHICA E DERMATOLOGICA

I — O principio da especificidade reaccional, *in vitro*, dos leucocytos fornece um diagnostico da syphilis.

II — Na meso-syphilis é mais frisante o evidenciar da reacção.

III Apezar do tratamento mercurial, por vezes, persiste ella ainda positiva.

MEDICINA LEGAL E TOXICOLOGIA

I — A morphina e a heroina exercem sobre o syndromo leucocytario uma acção de deperecimento.

II — Ha um leuco-diagnostico differencial para ambas.

III — Com o avaliar-se o indice do syndromo, conhece-se o morphinismo, a desmorphinisação e o heroinismo.

CLINICA CIRURGICA (1.ª CADEIRA)

I—Os anesthesicos enfraquecem a actividade e resistencia leucocytaria.

II—Este enfraquecimento pode attingir ao terço ou quarto do valor normal.

III—Evidencia-se dahi a lentidão com que se eliminam esses agentes.

CLINICA MEDICA (1.ª CADEIRA)

I—As bradycardias ventriculares tem por substracto anatomico uma lesão intra-cardiaca do feixe atrio-ventricular de Gaskell-His.

II—A perturbação engendra o automatismo do ventriculo e a brady-sphygmia.

III—No asynchronismo das contracções cardiacas ha precessão auricular.

CLINICA MEDICA (2.ª CADEIRA)

I—O impaludismo e a ankylostomose são entre nós frequentemente associados.

II—A hematoscopia e a ovo-helmintoscopia são elementos soberanos no diagnostico.

III—Na ankylostomose ha predominancia da variedade polymorphonuclear eosinophila.

Visto.

Secretaria da Faculdade de Medicina da Bahia, em 31 de Outubro de 1910.

O Secretario

Dr. Menandro dos Reis Meirelles.